FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1913 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Julien HUBER

Ancien Interne lauréat des Hôpitaux

Né à Amiens le 18 janvier 1885

SYPHILIS ET ICTÈRES

PAR HÉMOLYSE

(Travail du Service et des Laboratoires
de la Clinique médicale Saint-Antoine: Professeur A. Chauffard).

Président : A. CHAUFFARD, *Professeur*.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2 RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1914

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. LANDOUZY

PROFESSEURS :	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL TEISSIER
Pathologie chirurgicale	LEJARS
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	Auguste BROCA
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	MARFAN
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	DEBOVE LANDOUZY GILBERT CHAUFFARD
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE
Clinique chirurgicale	DELBET QUENU RECLUS HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR PINARD RIBEMONT-DESSAIGNE
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

Agrégés en exercice

MM.			
ALGLAVE	GUENIOT	LERI	RICHAUD
BERNARD	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRUMPT	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SAUVAGE
CAMUS	LABBE (Henri)	MULON	SCHWARTZ
CASTAIGNE	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	SICARD
CHAMPY	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
CHEVASSU	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
COUVELAIRE	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GREGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

LE DOCTEUR GEORGES HUBER

Médecin honoraire de l'Hôtel-Dieu d'Amiens
Chevalier de la Légion d'Honneur.

A MA MÈRE

A MA FEMME ET A MES FILS

A MON FRÈRE

LE DOCTEUR LOUIS HUBER

Médecin de 1re classe de la Marine.

A MA SŒUR

MEIS ET AMICIS

51458

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. CHAUFFARD

Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine.
Officier de la Légion d'Honneur.

Hommage de ma gratitude et de mon respectueux attachement.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE TEISSIER

Médecin de l'Hôpital Claude Bernard
Professeur de Pathologie interne à la Faculté de Médecine.
Chevalier de la Légion d'Honneur.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI DUFOUR

Médecin de l'Hôpital Broussais.
Chevalier de la Légion d'Honneur.

En témoignage de ma respectueuse affection.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR E. C. AVIRAGNET

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades.
Chevalier de la Légion d'Honneur.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR H. RICHARDIÈRE

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades.
Chevalier de la Légion d'Honneur.

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE D'AMIENS

MESSIEURS LES DOCTEURS MOULONGUET, BRAILLON, BOUSSAVIT, COURTELLEMONT, PAUCHET, JEAN-BERNARD.

A MON MAITRE DE L'INSTITUT PASTEUR

MONSIEUR LE PROFESSEUR BORREL

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage (1906-1907) :

M. le Professeur Le Dentu.
M. le Professeur Agrégé Mauclaire.
M. le Docteur Labey, chirurgien des Hôpitaux.

Externat (1907-1908) :

M. le Professeur F. Terrier (*in memoriam*)
M. le Professeur Agrégé Gosset.
M. le Docteur G. Lion, Médecin des Hôpitaux.

Internat provisoire (1908-1909) :

M. le Docteur L. Guinon, Médecin des Hôpitaux.
M. le Docteur E. C.Aviragnet, Médecin des Hôpitaux.
M. le Docteur A. Laffitte, Médecin des Hôpitaux.
M. le Docteur Moutard-Martin, Médecin des Hôpitaux.

(1909-1910) :

M. le Docteur Variot, Médecin des Hôpitaux.
M. le Docteur Jean Hallé, Médecin des Hôpitaux.
M. le Docteur Le Noir, Médecin des Hôpitaux.

Internat (1910-1911) :

M. le Docteur Henri Dufour, Médecin des Hôpitaux.

(1911-1912) :

M. le Docteur E. C. Aviragnet, Médecin des Hôpitaux.
M. le Docteur H. Richardière, Médecin des Hôpitaux.

(1912-1913) :

M. le Professeur Pierre Teissier.

(1913-1914) :

M. le Professeur A. Chauffard.
M. le Professeur Agrégé G. Guillain.

A MM. les Docteurs Boidin, Médecin des Hôpitaux, Gernez, Chirurgien des Hôpitaux, Devraigne, Accoucheur des Hôpitaux, Bellin, Monier-Vinard, Jean Troisier, Guy-Laroche, Brodin.

CHAPITRE PREMIER

ICTÈRE ET SYPHILIS — GÉNÉRALITÉS ET HISTORIQUE

La notion des rapports existant entre la syphilis et l'ictère remonte à une époque très reculée et dans les thèses consacrées à ce sujet, nous relevons que, dès le XIVe siècle, Paracelse aurait cité la coïncidence de jaunisse avec la vérole. Au XVIe siècle, Astruc en fait également mention (1740). Van Swieten en 1743, Fabre en 1765 y font allusion, et dès cette époque, Rosen de Rosenstein (cité in Thèse Goujon, Paris, 1896) aurait écrit (1764) que cet ictère pouvait guérir par le traitement mercuriel.

Au XIXe siècle, Portal, en 1812, distingue des ictères précoces et des ictères tardifs correspondant à nos idées actuelles sur les ictères secondaires et tertiaires. Dans la seconde moitié du XIXe siècle, les recherches et les publications se font nombreuses.

Ricord, en 1851, cite deux cas d'ictère au début de la syphilis, — Gubler, en 1853, cinq autres cas dans un Mémoire sur l'ictère accompagnant les éruptions syphilitiques précoces. Étudiant cet ictère précoce dont l'existence est cliniquement bien établie, Luton, en 1861, note l'absence des causes habituelles de l'ictère. Un Mémoire de Foville vient confirmer ces données (1858), et dans son *Traité de la syphilis*, Lancereaux, en 1873, apporte et discute trois observations où aucune cause

ne peut être assignée à l'ictère, en dehors de la syphilis.

Pourtant la nature syphilitique de cet ictère précoce ne paraît pas évidente à tous les auteurs et, dans ses Leçons cliniques, le Professeur Fournier se demande si cet ictère à type catarrhal n'affecte pas avec la syphilis d'autre lien que la coïncidence (1884-1886).

Dans son article du *Dictionnaire* Dechambre, Rendu fait les mêmes réserves.

Les auteurs anglais incriminent le mercure dans le déterminisme de cet ictère précoce. L'intérêt qui s'attache à cette question apparaît rien qu'au nombre des travaux qu'elle suscite : ce sont les thèses de Faligan (1863), de Laporte (1878), de Delavarenne (1879). Celle de Quedillac (1884) apporte une observation intéressante d'ictère syphilitique à forme douloureuse simulant la colique hépatique suivi d'un essai pathogénique qui mérite une mention. Schroeder, en 1887, apporte sept cas nouveaux.

Toutes ces descriptions ont bien individualisé les deux formes bénigne et grave, de l'ictère de la syphilis secondaire, mais la discussion qui restait ouverte au sujet de la nature syphilitique ou banale de ces ictères a donné lieu à de nombreuses publications et constitue encore une question d'actualité.

Dans cette période contemporaine, on n'avait pu établir l'existence de l'hémaphéine, substance hypothétique sur laquelle Gubler basait sa division des ictères en biléphéiques et hémaphéiques et ces constatations négatives avaient fait perdre de vue la réalité clinique de ces deux grands types d'ictère qui s'opposent par plus d'un caractère : l'ictère biliaire et l'ictère sanguin.

C'est l'étude approfondie des divers éléments du sang qui, entreprise dans ces dernières années, a rendu à cet ictère sanguin la place à laquelle il a droit. Elle a établi son existence sur des caractères hématologiques précis et permis d'individualiser les ictères hémolytiques. Cette entité morbide ou plutôt ce syndrome anatomo-clinique se différencie par des données cliniques

et par une série de constatations hématologiques. Son histoire remonte à 1900 avec les publications de Minkowski, celles de Bethmann, Pick et von Krannhals, mais c'est en 1907 que, par les travaux de M. Chauffard, ses caractères ont été nettement établis et que les traits qui individualisent l'ictère hémolytique congénital ont été fixés. La même année, M. Widal avec ses élèves, Abrami et Brulé, décrit la forme acquise de l'ictère hémolytique.

A ces tableaux cliniques, on n'a guère ajouté depuis et toute la série des publications qui sont venues en grand nombre ont confirmé les descriptions de ces auteurs et n'ont fait que préciser certains points de détail. Tous ces auteurs se sont efforcés de préciser les conditions étiologiques dans lesquelles surviennent ces ictères hémolytiques et, dès le début, la syphilis acquise a été incriminée et nous consacrerons ici un chapitre à l'étude de ces cas.

Le rôle de l'hérédo-syphilis semblait, par contre, bien peu appréciable dans le déterminisme des ictères hémolytiques congénitaux, M. Hayem, en l'affirmant en 1908 à propos de certains cas sur lesquels nous reviendrons, lui faisait jouer un rôle exclusif, mais les faits étaient nombreux qui plaidaient contre cette manière de voir; aussi dans les rares cas où l'on pouvait noter l'hérédo-syphilis chez les ictériques congénitaux, semblait-il nécessaire de se poser la question de la coexistence de ces deux états qui pouvaient être indépendants l'un de l'autre. Nous avons cette année, sous la direction de notre Maître, M. le Professeur Chauffard qui a bien voulu nous associer à ses recherches, repris cette question de l'étiologie des cas d'ictères hémolytiques congénitaux qu'il nous a été donné d'observer à la clinique médicale de l'Hôpital Saint-Antoine. Nous avons mis en œuvre, dans ce but, toutes les recherches hématologiques et tous les procédés biologiques qui étaient à notre portée et nous croyons être en mesure d'apporter ici, avec le détail de ces recherches, un ensemble de faits convaincants sur la nature des cas que nous avons suivis. Nous croyons que les deux grands facteurs étiolo-

giques, syphilis ou tuberculose, auxquels nous nous croyons en droit de rapporter les cas observés se retrouvent chez les malades qui seront ultérieurement étudiés dans le même esprit.

Après un court exposé historique, nous signalerons les modalités cliniques observées par nous, nous étudierons le diagnostic mais surtout nous insisterons sur les procédés que nous avons employés pour établir le diagnostic étiologique et nous indiquerons enfin la sanction thérapeutique qu'ils comportent en essayant de la justifier par l'interprétation pathogénique, telle du moins que nous nous la représentons. Ces notions nous conduiront à envisager quelles relations on doit établir, à l'heure actuelle, entre les ictères hémolytiques qui nous occupent et d'autres états morbides. Ce seront d'une part les ictères, dits biliaires, et surtout, d'autre part, toute une série de syndromes cliniques dont les caractères hématologiques ou évolutifs imposent à l'esprit un rapprochement avec les états hémolytiques.

Les données fournies par l'anatomie pathologique à la question des ictères hémolytiques sont très intéressantes, malgré la rareté des constatations nécropsiques, car ces dernières ont donné lieu à des études très approfondies, mais nous ne faisons que les signaler ici car elles n'apportent aucune notion d'ordre étiologique susceptible de confirmer celles que nous avons étudiées. En ce qui concerne plus particulièrement la syphilis acquise, il n'existe encore actuellement aucun fait nécropsique connu.

Pour ce qui est de la syphilis héréditaire, on sait que trois cas d'ictère hémolytique congénital ont été anatomiquement étudiés et cela d'une façon très détaillée : ce sont ceux de MM. Vaquez, Aubertin et Giroux, Œttinger, Gandy et Brulé. Or, le premier concerne une des cinq malades présentant le syndrome décrit par M. Hayem sous le nom d'ictère infectieux chronique splénomégalique, en 1898, et pour lequel en 1908, il proposait d'admettre une étiologie hérédo-syphilitique. Il se basait pour cela sur certains caractères que nous signalerons plus loin. Pour hypothétique qu'ait été alors cette notion, elle

nous permet toutefois de dire que rien ne vient différencier anatomiquement ce cas des autres malades atteints d'ictère hémolytique congénital autopsiés depuis et qu'il est en accord absolu avec notre manière de voir.

Nous serons, en effet, amené à conclure que la syphilis héréditaire doit être incriminée dans le déterminisme de certains cas d'ictère hémolytique congénital, mais qu'elle n'imprime à ces cas aucune particularité pouvant les différencier de ceux, — et ils sont nombreux, — où le facteur syphilitique ne peut être mis en cause.

Toutes les études hématologiques par les procédés modernes sont venues s'ajouter aux anciennes techniques qui ne considéraient le sang « qu'à l'état statique et presque mort ».

A côté de la recherche de la fragilité globulaire, l'application à la clinique des propriétés hémolytiques du sérum a montré tout le parti qu'on pouvait tirer de semblables constatations dans l'interprétation de nombreux syndromes morbides. Tout l'honneur de cette conception revient à MM. Chauffard et Troisier. En nous associant cette année à leurs travaux, nous avons pu étudier avec eux deux cas d'ictère hémolysinique qui, au point de vue étiologique, ressortissent à la syphilis. Nous les rapporterons ici, car ils ont, indépendamment de la notion causale, la valeur d'arguments cliniques en faveur des doctrines de l'hémolyse et de son rôle dans toute une série de processus pathologiques.

Nous terminerons par un court chapitre sur les rapports qu'affecte l'hémoglobinurie avec la syphilis d'une part et d'autre part avec les états ictériques d'origine sanguine. Bien que nous ne puissions apporter sur ce chapitre aucun fait personnel, nous croyons utile de terminer sur ce rapprochement qui mettra bien en évidence les diverses étapes et les formes multiples des processus hémolytiques.

CHAPITRE II

LES ICTÈRES PAR HÉMOLYSE DANS LA SYPHILIS

Pour récente qu'elle soit, l'histoire de l'ictère hémolytique compte déjà nombre de publications.

Les premières en date sont celles de MM. Gaucher et Giroux parues dans les *Annales des maladies vénériennes* dans une première note préliminaire (juillet 1909), puis en avril 1911 deux autres cas rapportés par eux à l'Académie de Médecine (séance du 28 avril 1911), un cinquième enfin est joint aux précédents dans la thèse qu'ils ont inspirée à M. Teisset (1911, Paris).

Rappelant l'existence des ictères secondaires à l'infection par l'hématozoaire ou le tréponème, M. Brulé, dans sa thèse (1909) note qu'ils viennent appuyer l'hypothèse d'ictères hémolytiques acquis dans la syphilis (p. 142).

Plus loin (p. 143), il dit :

« Le rôle de la syphilis héréditaire serait pour M. Hayem très important, du moins dans les ictères congénitaux. Nous n'avons jamais, dans nos observations retrouvé aucun antécédent ou aucun stigmate qui vienne confirmer cette étiologie; plusieurs malades atteints d'ictères acquis ont subi un traitement mercuriel intense et prolongé, sans qu'il en résulte aucune amélioration ».

Vers la même époque, MM. de Beurmann, Bith et Cain, à la Société Médicale des Hôpitaux, décembre 1910, publient un

nouveau cas d'ictère hémolytique syphilitique acquis. Tous ces faits concernaient des ictères accompagnant les manifestations secondaires de la syphilis.

Dès 1907, M. Vaquez avait, avec M. Giroux, appliqué les procédés d'étude de la résistance globulaire qu'il avait établis avec M. Ribierre à l'étude d'un malade présentant le syndrome décrit par M. Hayem, en 1898, sous le nom d'ictère infectieux splénomégalique et basé sur l'étude de 5 cas. En publiant le résultat de l'autopsie, ils fournirent à la question de l'ictère hémolytique hérédo-syphilitique le premier document anatomique. En effet, si dans ses premières publications, M. Hayem n'avait pas incriminé l'hérédo-syphilis dans le déterminisme de ce syndrome, il se rattacha à cette notion étiologique, lors d'une discussion à la Société Médicale des Hôpitaux, le 24 janvier 1908 où, tout en mettant en doute la valeur du syndrome hématologique des ictères par hémolyse (en particulier l'hyporésistance des hématies), il signala l'existence de cette fragilité globulaire chez un autre de ses malades. A ce propos, M. Chauffard, insistant au contraire sur la valeur de ces constatations sanguines, signalait l'intérêt qu'il y aurait à poursuivre l'enquête étiologique sur ces cas, sans pour cela qu'elle fournît l'interprétation pathogénique.

Dès ce moment aussi, il faisait remarquer la parenté qui apparaissait entre les deux grands types d'ictères hémolytiques, l'ictère acholurique chronique splénomégalique et enfin certaines formes d'anémie pernicieuse avec ictère pouvant s'accompagner de fragilité globulaire.

M. E. Fournier rapporte un cas d'ictère infectieux chronique splénomégalique chez un hérédo-syphilitique, en décembre 1909, dans les *Annales des maladies vénériennes* et en rapproche l'histoire de deux autres malades antérieurement observés par lui et dont l'étude est incomplète, en raison de l'époque à laquelle ils ont été observés.

Gellé, de Lille, rapporte, à la Société Médicale des Hôpitaux, en décembre 1911, un autre cas d'ictère hémolytique syphilitique

et dans une autre communication, en décembre 1911, à la Société Médicale des Hôpitaux, Sablé et Darrel sont amenés à étudier les rapports qui unissent l'ictère hémolytique à l'anémie hérédo-syphilitique. En février 1913, à la même Société, MM. Fournier et Joltrain ont repris l'étude du cas d'ictère hémolytique hérédo-syphilitique déjà vu par eux en 1909.

Il faut naturellement, dans ces faits, classer d'une part ce qui revient à la syphilis acquise, sous forme d'ictère hémolytique acquis, et d'autre part ce qui revient à l'hérédo-syphilis, sous forme d'ictère hémolytique, soit congénital, à proprement parler, soit du type congénital. C'est à l'étude de ces derniers que nous nous sommes adonné dans le sens que nous avons déja indiqué. Nous en ferons précéder l'étude d'un court chapitre sur les faits d'ictère hémolytique par syphilis acquise auxquels nous pouvons ajouter un cas inédit de la clinique médicale de Saint-Antoine. Pour ce qui est du diagnostic étiologique des ictères hémolytiques du type congénital et des notions pouvant servir à mettre en relief le rôle de l'hérédo-syphilis ou de la tuberculose, dans certains de ces cas, nos observations portent en tout sur 9 cas, dont 6 observés pendant notre internat dans le service de M. le Professeur Chauffard. Nous y joignons l'étude d'un autre malade, suivi par MM. Chauffard et Troisier, en 1912, et la relation des faits mentionnés ci-dessus.

Les ictères hémolysiniques, où la syphilis a été mise en cause, ont fait l'objet de publications beaucoup moins nombreuses. Leur intérêt est pourtant considérable, en ce qu'elles nous permettent de déceler des formes de transition entre les ictères hémolytiques proprement dits et les divers types d'anémie hémolysinique. Malgré cela, la distinction entre ces faits n'est pas purement artificielle, et nous croyons conforme à la réalité des faits de les décrire dans ce cadre qui répond à l'état de nos connaissances actuelles et qui nous semble d'ailleurs devoir être conservé.

Outre les deux cas que nous avons personnellement suivis, nous ferons état de l'observation de l'un des malades de

MM. Gaucher et Giroux, de l'étude de Roth (de Zurich), et d'une très intéressante observation rapportée par MM. Sauvage et Clovis Vincent, à la Société d'Obstétrique, en mars 1913. Certains de ces faits relèvent de la syphilis acquise, d'autres de l'hérédo-syphilis. Nous serons amené à mentionner également les faits cliniques sur lesquels se fonde la réalité de l'ictère hémolysinique, bien qu'il ne relève pas, dans tous ces cas, de la syphilis.

Très voisins des cas d'hémolysinémie, dont ils ne présentent en somme qu'une modalité particulière, se placent les états hémoglobinuriques (où l'épreuve de Donath et Landsteiner est positive avec le sérum des malades, mais où aussi ce critérium peut manquer). Il était d'autant plus naturel que notre attention fût attirée de ce côté qu'il est de notion classique aujourd'hui d'incriminer la syphilis à l'origine de très nombreux cas d'hémoglobinurie. Ces rapports de la fragilité globulaire avec les ictères et l'hémoglobinurie sont très heureusement mis en évidence dans une observation à laquelle nous emprunterons des éléments très intéressants, mais où la syphilis n'a pu être dépistée nettement.

Enfin, bien qu'il ne s'agisse pas d'ictère hémolytique syphilitique à proprement parler, nous serons amené, à propos du diagnostic de ces divers états, à mentionner l'existence d'ictères dont un certain nombre tout au moins, sont liés à une fragilité globulaire provoquée par le traitement antisyphilitique, nous voulons parler des ictères par hydrargyrisme, mais surtout des ictères du Salvarsan dont un certain nombre de cas ont déjà été étudiés depuis que cette médication est entrée dans la pratique. Nous ferons notamment appel à l'étude d'ensemble que M. Milian a publiée sur la question.

En résumé, après avoir donné une brève description de l'ictère hémolytique en général, nous l'envisagerons dans ses rapports avec la spécificité, en respectant l'ordre chronologique. A ce point de vue, les faits publiés et ceux que nous avons pu recueillir, nous montrent que la coexistence de la syphilis et

de l'ictère hémolytique s'observent dans deux conditions :

1° A la période secondaire de la vérole.

2° Dans l'hérédo-syphilis.

Nous étudierons successivement ces deux modalités d'autant plus qu'un certain nombre de particularités les différencient et que leur étude successive soulève des questions spéciales à chacune d'entre elles. Nous donnerons tout le développement que nous croyons utile à l'étiologie des ictères hémolytiques d'origine hérédo-syphilitique.

Nous passerons ensuite à l'étude des faits d'ictère hémolysinique liés à la syphilis et nous terminerons par un court aperçu sur les relations qu'affecte l'hémoglobinurie avec les divers syndromes précédemment étudiés.

CHAPITRE III

GÉNÉRALITÉS SUR L'ICTÈRE HÉMOLITYQUE

Description générale. — Nous en empruntons les éléments aux publications de M. Chauffard, de M. Widal et ses élèves Philibert, Abrami et Brulé, et à la thèse de Chalier, ainsi qu'à l'article de M. Castaigne, du *Traité* de Debove, Achard et Castaigne. Elle comporte deux grands syndromes :

1° Syndrome clinique.

2° Syndrome biologique.

I. — **Étude clinique**. — Il s'agit d'un *ictère chronique* associé souvent à *quelques troubles digestifs légers* mais de second plan ; il est souvent influencé par la fatigue, les émotions et tout ce qui débilite ou anémie en général.

Ces ictères ne s'accompagnent pas de rétention biliaire, donc *pas de décoloration des fèces*, la stercobiline passe avec les matières, la pléiochromie même n'est pas rare ; coïncidant avec les recrudescences de l'ictère, elle donne lieu à des selles polycholiques de coloration verte.

Dans les urines, *pas de pigments biliaires* dits normaux, ou, s'ils s'observent, c'est d'une façon exceptionnelle et passagère. C'est un ictère acholurique, où il est constant de trouver dans les urines *de l'urobiline*, ce que fait souvent prévoir à première vue leur aspect objectif : assez abondantes, elles sont habituel-

lement transparentes et présentent une coloration orangée. L'acide nitrique, les teinte en acajou, le chlorure de zinc ammoniacal y fait apparaître la fluorescence de l'urobiline; la réaction de Gmelin est, en règle générale, absente. Un des gros symptômes négatifs consiste *en l'absence des signes dits d'imprégnation ou d'intoxication biliaire :* pas de prurit, pas de bradycardie, pas d'amaigrissement, pas de troubles nerveux. D'ailleurs, l'examen des urines fraîchement recueillies ne montre pas d'acides biliaires (les réactions de Hay à la fleur de soufre et de Petenkoffer au sucre de canne et à l'acide sulfurique sont négatives).

Ce qui frappe souvent chez ces ictériques, c'est *l'anémie* de ces malades, parfois masquée par l'ictère, parfois évidente par la pâleur des muqueuses et des téguments qui donnent une teinte claire à l'ictère. Cette anémie s'accompagne d'essoufflements, de palpitations, et il est assez fréquent de trouver chez ces malades des souffles vasculaires. C'est surtout dans l'ictère hémolytique acquis que ces symptômes sont accentués à l'inverse des ictériques congénitaux qui le plus souvent sont des « ictériques plus que des malades » (Chauffard).

Le foie reste souple; il est parfois de dimensions normales; plus habituellement, il est très légèrement augmenté *de volume, sans qu'apparaissent jamais de signes de cirrhose* ou d'hypertension portale.

La rate, par contre, est constamment hypertrophiée, plus ou moins suivant les formes. C'est dans les ictères congénitaux qu'elle atteint ses plus grandes dimensions.

Nous aurons à envisager l'existence et l'apparition *d'accidents aigus douloureux* dont la pathogénie bénéficie des données anatomiques et des constatations opératoires. Ils sont dus à des crises d'hypersplénie et de tuméfaction du foie liées à des poussées de déglobulisation et à des crises vésiculaires liées à la présence dans les voies biliaires de boue ou de calculs pigmentaires qui sont l'aboutissant de ces déchets globulaires.

II. — **Étude biologique**. — L'examen du sang doit porter sur les éléments figurés, sur le sérum et le plasma.

1° **Globules rouges**. — La numération des *globules rouges* montre une anémie constante, souvent légère (3 à 4 millions d'hématies environ). Le taux de l'hémoglobine suit les mêmes variations, la valeur globulaire restant voisine de l'unité.

L'épreuve de la *résistance globulaire* doit être faite suivant la technique de Vaquez et Ribierre modifiée par MM. Chauffard et Rendu et porte alors sur le sang total.

Celle qu'ont donnée MM. Widal, Abrami et Brulé, au moyen des hématies déplasmatisées, fournit des résultats plus faciles à apprécier et rend constatable parfois une fragilité difficile à dépister par la première technique.

Nous ne nous étendrons pas sur les détails pratiques de ces recherches aujourd'hui classiques. Nous rappellerons seulement qu'elles doivent être faites en se servant de la solution salée physiologique à 7 p. 1.000, mais que la fragilité ne peut être exactement mise en évidence, dans les cas où elle est très marquée, qu'en se servant de dilutions salées à 8 ou à 9 p. 1.000, car elles permettent une échelle de tubes plus allongée. Il faut toujours faire ces recherches sur les hématies fraîchement recueillies.

On sait que normalement *l'hémolyse initiale* se place à 42 (entre 46 et 38, résistance minima de Vaquez et Ribierre), *l'hémolyse totale* à 12, résistance maxima de Vaquez et Ribierre. Entre les deux se place, non loin de 42, *l'hémolyse complète* où la teinte devient franchement rouge. (Ces chiffres répondent à une concentration de 0,42, 0,12 p. 100.) L'hémolyse s'étend donc sur une série d'environ 15 tubes. Le procédé des hématies déplasmatisées a pour effet de fournir une courbe qui s'allonge aux dépens des hématies fragiles; en d'autres termes, l'hémolyse débute plus tôt et on l'a vue commencer à 58 par exemple pour finir à 38, alors que la méthode au sang total avait fourni des chiffres qui faisaient croire à une résistance normale.

Comme le font maintenant la plupart des auteurs, nous désignerons dans nos observations les degrés de l'hémolyse par H^1 (apparition de l'hémolyse minima), H^2 (hémolyse rose), H^3 (hémolyse franchement rouge. Nous noterons en outre, mais accessoirement, l'hémolyse macroscopiquement totale. Sa constatation peu intéressante est diversement notée, suivant les auteurs. De plus, si on examine microscopiquement le culot de centrifugation, on voit que, même alors, de nombreux débris de stromas globulaires se sont déposés au fond du tube.

Les deux méthodes précitées sont employées dans la pratique. Signalons encore les travaux de MM. Widal et Philibert qui, avec des sérums humains divers, ont montré la diminution de résistance des hématies fragiles (1).

Epreuve de l'auto-agglutination des hématies, propre aux formes acquises : se recherche avec les hématies du malade fraîchement recueillies et déplasmatisées; ajoutées à leur propre sérum, elles s'agglutinent en une mince pellicule, qui résiste aux légères secousses qu'on lui imprime.

Recherche des hématies granuleuses par la méthode de Chauffard et N. Fiessinger (réactif de Pappenheim) ou par la coloration vitale de Widal, Abrami et Brulé (au bleu polychrome de Unna).

On en fait la numération approximative par rapport aux autres hématies. M. Chauffard a montré qu'elles sont un indice de réaction médullaire.

Etude des caractères des globules rouges. — Diamètre moyen des globules rouges diminué dans l'ictère congénital.

Déformations : Anisocytose, Poïkilocytose, Polychromato-

(1) Il n'entre point dans le cadre de ce travail d'envisager le mécanisme de la fragilité globulaire et les altérations globulaires auxquelles elles répondent, mais nous devons mentionner la récente thèse de May, qui, indépendamment de ces questions, a étudié comparativement l'hemolyse par les solutions salines et les autres agents hémolytiques, en particulier la saponine.

Cette dernière méthode fournit une utile contribution à l'étude des courbes d'hémolyse, elle apporterait en clinique des résultats intéressants, enfin par comparaison avec l'hémolyse dans les solutions hypotoniques salées, elle lui permettrait d'apporter une classification des altérations sanguines liées dans un cas aux proportions des lipoïdes, dans l'autre à l'état physique des colloïdes globulaires.

philie, et étude des rapports entre les hématies granuleuses et les érythrocytes.

Enfin quelquefois, présence d'hématies nucléées.

Numération des hématies : Anémie de divers degrés, rarement profonde (au-dessous de 3 millions).

2° **Les globules blancs** sont souvent augmentés de nombre, mais pas d'une façon considérable. Le pourcentage est le plus souvent normal. L'apparition de myélocytes s'observe dans certaines formes où il s'agit d'anémies graves.

3° **Sérum**. — Il est nécessaire de rechercher si le sérum possède un pouvoir hémolytique. La recherche des hémolysines s'impose parallèlement à celle de la résistance globulaire et doit porter sur les globules rouges du malade comparés à son propre sérum dans lequel ils hémolysent s'il y a des autolysines et à un sérum témoin humain (recherche des isolysines). Nous verrons que le sérum possède quelquefois également ce pouvoir hémolytique, et nous étudierons à ce sujet les rapports qui existent entre la fragilité globulaire et l'existence des hémolysines libres dans le sérum.

MM. Widal et Weissenbach ont pu, tout récemment, grâce à une technique modifiée, déceler dans certains cas un pouvoir hémolytique que l'épreuve classique directe n'avait pu mettre en évidence. Ils procèdent en deux temps. Opérant avec les hématies d'un sujet humain normal qu'ils sensibilisent par contact avec le sérum suspect, ils font agir sur elles après le lavage du complément frais du cobaye qui permet à l'hémolyse de se produire.

L'analyse chimique du sérum y fait constater l'absence des sels dérivés des acides biliaires, mais il n'existe pas de procédé de dosage approprié. Cette absence de cholalémie rend compte de l'absence des signes d'imprégnation biliaire et les ictères hémolytiques nous présentent ainsi un type bien tranché *de ces ictères dissociés* sur l'existence desquels l'attention a été attirée récemment par M. Chauffard.

A noter aussi le taux constamment normal de la cholestérine dans le sang ou même parfois abaissé. C'est là un fait de constatation récente, lié aux progrès de la technique, grâce à la méthode qu'en a donnée M. Grigaut.

Ces résultats méritent d'être consignés. Au procédé classique du dosage de la cholestérine effectué à partir de l'extrait éthéré de Soxhlet, Grigaut a substitué une recherche qui a fait ses preuves et qui permet l'épuisement total du sérum. Aussi, au taux proposé comme normal de 0 gr. 10 et 0 gr. 40, faut-il substituer les chiffres moyens de 1 gr. 10 à 1 gr. 80. Chez les malades dont nous rapportons les observations, nous trouvons :

Ictères hémolytiques congénitaux :

Cas IX { 1 gr. 04 / 1 gr. 04 } 2 dosages
— X : 1 gr. 17
— XI : 1 gr. 25
— XII : 1 gr. 23
Cas XIV : 1 gr. 40
— XV : 1 gr. 17
— XVI { 0 gr. 94 / 0 gr. 96 } 2 dosages.

Tous ces chiffres sont normaux ou légèrement inférieurs à la normale, comme ceux qu'avaient publiés MM. Chauffard, Guy Laroche et Grigaut dont les dosages avaient alors été faits au Soxhlet.

C'est là un symptôme de plus dans les ictères hémolytiques qui s'oppose aux chiffres observés dans toute une série d'ictères biliaires. Dans la cholémie familiale notamment, l'hypercholestérinémie est de règle. Nous l'avons personnellement observé récemment chez un malade dont nous avons fait l'examen du sang. Or, cet état morbide se rapproche cliniquement de l'ictère congénital, pour certains auteurs même, il y a plus qu'un rapport entre ces deux syndromes. Ce taux de la cholestérinémie, différent dans les deux cas, doit être interprété comme la preuve d'un trouble fonctionnel hépatique dans la cholémie, trouble qui fait défaut dans l'ictère hémolytique. Si donc on remonte à la pathogénie des modifications du taux de la cholestérine du sérum en tenant compte du facteur hépatique, on voit toute

l'importance que prendra ce dosage quand il s'agira d'interpréter le mécanisme de l'ictère chez nos hémolytiques. Ajoutons que les ictères par rétention, la lithiase biliaire avec subictère ou ictère franc, donnent des chiffres élevés de cholestérinémie.

Ce sont là des faits importants pour apprécier l'existence des ictères dissociés. MM. Oulmont et Boidin, ayant noté cet abaissement du taux de la cholestérinémie, dans un cas que nous rapportons plus loin, ont basé sur ce caractère un essai thérapeutique par la cholestérine qui leur a donné une modification favorable de la fragilité globulaire.

Nous tenons aussi à insister sur la constance de *l'urobilinémie*. Cette notion mérite également d'être soulignée car elle a une importance doctrinale considérable.

Il était jusqu'à ces derniers temps classique de se rallier à la théorie purement rénale de Gilbert et Herscher. Ces auteurs se basaient sur le fait que jamais, même dans les cas de forte urobilinurie, on ne trouvait d'urobiline dans le sang. Ces constatations négatives se sont trouvées modifiées, grâce à la technique qu'a donnée Grigaut, en 1910.

Des recherches effectuées depuis cette époque dans le service de M. Chauffard nous permettent d'affirmer, au contraire, *que l'urobilinurie n'est que le témoin d'une urobilinémie coexistante* et que le degré de fluorescence observé permet de penser que leurs variations sont parallèles.

Cette technique permettra de toujours mettre en évidence, même dans les cas où, d'une façon très accidentelle d'ailleurs et passagère, des crises de déglobulisation font apparaître dans les urines la réaction de Gmelin, que ces pigments dits normaux viennent seulement momentanément coexister avec l'urobiline.

L'importance du rôle du plasma sanguin est affirmée par les résultats de l'épreuve des hématies déplasmatisées de Widal, Abrami et Brulé. Dans sa thèse, M. Brulé en a repris l'étude détaillée et montre que le plasma possède une action antihémolysante, non spécifique, résistant au chauffage et qu'il faut

considérer comme liée à des conditions d'ordre purement physique.

L'étude de la coagulation sanguine la montre normale.

III. — **L'examen des urines**. — Il fait constater que leur taux est normal, qu'elles sont colorées, d'une teinte orangée. On y trouve, par ses réactions colorantes ou spectrales, l'existence d'urobiline, l'absence habituelle de bilirubine ou de biliverdine, qui ne s'y montrent que très exceptionnellement, et en rapport avec des poussées de déglobulisation marquée.

Il n'y a habituellement pas d'albumine. Les réactions de Hay, de Petenkoffer, révélatrices de la présence de sels biliaires, y sont négatives.

IV. — **Dans les matières fécales** colorées ou parfois hypercolorées, pléiochromiques, on peut mettre en évidence la stercobiline, identique comme on sait avec l'urobiline, ou son chromogène. Les selles peuvent même être polycholiques, composées pour ainsi dire de bile en nature.

L'évolution des ictères hémolytiques varie avec leurs diverses formes. En effet, l'ictère hémolytique congénital est un état stable s'opposant par sa fixité à l'ictère acquis, plus variable, susceptible de poussées d'aggravation comme aussi de guérison et de rechutes.

Nous verrons que ce sont surtout les formes d'ictère hémolytique acquis qui fournissent des faits de transition avec des anémies dont elles peuvent emprunter toute la gravité. Elles sont aussi, quand elles se montrent symptômatiques, influencées par un traitement approprié. Nous verrons au contraire qu'en matière d'ictère hémolytique congénital, la notion étiologique ne conduit pas à des succès de thérapeutique spécifique, même avec les moyens dont nous disposons aujourd'hui et que c'est dans d'autres voies que semble s'orienter le traitement des ictères hémolytiques congénitaux.

CHAPITRE IV

SYPHILIS ACQUISE ET ICTÈRE HÉMOLYTIQUE

Un certain nombre de cas, dont les plus nombreux et les premiers en date, sont dus aux observations de MM. Gaucher et Giroux, permettent de tracer l'histoire des ictères hémolytiques liés à la syphilis acquise. Ils peuvent presque se limiter à cette période de la syphilis dite secondaire qui débute quelques semaines après l'apparition du chancre.

Nous signalerons en outre un cas d'ictère hémolytique acquis, observé par MM. Oulmont et Boidin, qui doit être mis sous la dépendance d'une syphilis, mais ici, quoique les rapports chronologiques avec la spécificité soient plus difficiles à préciser, il est cependant certain qu'il s'agit d'une syphilis plus ancienne en date. Cliniquement d'ailleurs, il y a entre ce cas et les précédents des différences très accusées qui le rapprochent des ictères hémolytiques acquis du type décrit par M. Widal et ses élèves.

Enfin, nous signalons ici les cas d'anémie syphilitique, accompagnée ou non d'ictère et où l'examen du sang montre soit une fragilité globulaire passagère, soit une hémolysinémie. (Une observation de MM. Sauvage et Vincent en offre un exemple, Obs. XXII). Ces faits sont de nature à mettre en évidence les variations, dans leur essence ou dans leur degré, des processus lésionnels que la syphilis détermine au niveau du sang ou des organes hématopoiétiques.

L'ictère hémolytique au cours de la syphilis secondaire se montre dans des syphilis dont la porte d'entrée est variable. Chancres génitaux dans les cas de MM. Gaucher et Giroux (Obs. I à IV), de Gellé (Obs. VI), chancre passé inaperçu dans le cas de de Beurmann, Bith et Cain (Obs. V), possibilité de syphilis conceptionnelle dans l'observation de MM. Oulmont et Boidin (Obs. VII) comme dans un cas du service de notre maître, M. Chauffard dont les examens nous ont été communiqués par M. Jean Troisier (Obs. VIII).

Plus intéressante est la notion de l'apparition de l'ictère. Le cas le plus précoce concerne l'observation I (MM. Gaucher et Giroux) : l'ictère se montra un mois après le chancre ; dans les autres cas, c'est de 3 à 6 mois après le chancre que cet ictère débute. Il précède la roséole (Obs. IV et V) dans 2 cas. Enfin, il est beaucoup plus tardif dans le cas de M. Oulmont ; dans l'observation VIII, au contraire, il semble encore rattachable au secondarisme.

Les causes favorisantes semblent difficiles à établir. Dans un de ces cas, on relève une grande anémie sans ictère. La malade de MM. Sauvage et Vincent a présenté un ictère passager remontant à plusieurs années. Quand il y a eu des grossesses antérieures, elles ne semblent pas avoir eu de retentissement marqué sur le sang.

Les manifestations syphilitiques concomitantes sont à peu près constantes. Elles ont fourni les meilleurs des arguments pour rattacher l'ictère à la syphilis. Il s'agit, soit de syphilides papulo-érosives, ou acnéiformes, disséminées ou de syphilides papuleuses, papulo-squameuses et croûteuses, ou papulo-hypertrophiques, de roséole en évolution, de kérato-conjonctivite, enfin, chez une femme enceinte, de leuco-mélanodermie cervicale avec grossesse terminée par l'expulsion d'un fœtus mort et macéré avec gros placenta.

Tous ces caractères montrent qu'en l'absence d'antécédents dénotant une diminution de résistance du tissu sanguin ou des organes hématopoiétiques, il faut faire intervenir la notion d'une

syphilis virulente, de date récente et en évolution. Ce qui le prouve encore c'est, chez quelques-uns, l'apparition de ces ictères peu de temps après un traitement antisyphilitique, même intensif. Ces caractères sont à opposer à l'indépendance évolutive de la syphilis et de l'ictère congénital dans les cas, où comme nous comptons en apporter la preuve plus loin au cours de ce travail, l'ictère hémolytique est lié à l'hérédo-syphilis.

A ces données nous semblent se borner les conditions d'apparition de l'ictère hémolytique syphilitique secondaire, peut-être plus fréquent chez la femme que chez l'homme, mais avec une constance moins grande qu'il n'est classique de le reconnaître pour l'ictère secondaire biliaire.

Notons, en outre, dans une des observations de M. Gaucher, une grossesse de 7 mois, d'ailleurs normale. Nous le signalons, sans vouloir tirer de ce fait isolé des conclusions sur l'influence possible de l'état gravidique qui, si souvent pourtant, a des répercussions sur le sang. Nous retrouvons d'ailleurs ce facteur dans l'observation de MM. Chauffard et Troisier (Obs. VIII) comme dans le cas de MM. Sauvage et Vincent, et son influence nous paraît alors non douteuse.

L'absence de troubles digestifs prémonitoires est un fait commun à toutes ces observations, de même qu'à tous les autres cas d'ictère hémolytique acquis et c'est, soit par hasard que les malades se sont aperçus qu'ils devenaient jaunes, soit même à l'hôpital, alors qu'ils y étaient entrés pour des accidents de nature syphilitique ou banale.

C'est donc souvent, abstraction faite de la syphilis et des lésions concomitantes qu'elle détermine, l'ictère qui est le premier symptôme en date.

Il s'agit rarement *d'ictère foncé*; le plus souvent, c'est un ictère léger ou un subictère dont la teinte est plutôt jaune citron ou jaune franc, mais qui n'atteint jamais l'intensité ni la coloration verte ou noire que présentent les téguments des malades atteints d'ictères biliaires par rétention. En outre, l'anémie se superpose à l'ictère et contribue souvent à éclaircir la teinte de

la peau. L'ictère se retrouve aux muqueuses : ictère ou subictère conjonctival, sublingual.

Sur ce fond tranchent souvent les lésions spécifiques coexistantes; leur groupement, leur coloration ne présentent rien de particulier. L'examen *du foie* montre souvent une très légère hypertrophie non dure, non douloureuse.

La rate est constamment augmentée de volume, mais ses limites de projection ne dépassent habituellement pas le rebord costal.

Les matières fécales conservent leur coloration normale ou peuvent être hypercolorées.

Comme symptômes *subjectifs*, il est habituel de noter de la dépression, de la fatigue, de l'essoufflement, quelques troubles digestifs légers, consistant d'ordinaire en constipation, lenteur des digestions, à l'inverse des ictères biliaires où les malades présentent des troubles digestifs marqués : phase de nausées ou vomissements, fétidité des matières.

Les malades n'ont *pas de prurit*.

La température est normale. Le pouls ne présente pas de ralentissement.

Il y a parfois un léger amaigrissement, mais il est progressif et n'est pas lié à l'ictère en lui-même, à l'inverse de ce que réalisent habituellement les ictères biliaires.

Dans les urines, on ne trouve pas de pigments biliaires, mais de l'urobiline en grande abondance, décelable par ses réactions colorantes ou spectrales; d'ailleurs l'examen attentif du bocal d'urines peut déjà le faire prévoir : non diminuées en quantité, elles sont colorées, mais elles présentent le plus souvent une teinte acajou ou orangée, différente de la coloration brune tirant sur le vert, ou vert noir des urines chargées de bilirubine ou de biliverdine.

Ces caractères cliniques peuvent éveiller l'idée d'un ictère hémolytique, et les plus importants à ce point de vue sont l'existence d'un ictère de teinte jaune clair associé à une splénomégalie sans décoloration des matières et ne s'accompagnant ni

de troubles digestifs, ni de signes d'imprégnation biliaire. Mais aucun de ces caractères n'est en lui-même pathognomonique et, en définitive, c'est au laboratoire qu'il faudra demander de confirmer les présomptions établies.

L'examen du sang montre une anémie moyenne. Les chiffres observés oscillent entre 3 et 4 millions de globules rouges par millimètre cube au compte-globules de Malassez. Plus rarement une anémie secondaire grave (au-dessous de 3 millions), et c'est alors qu'on peut observer des signes de réaction médullaire (myélocytes et présence de quelques hématies nucléées). Parallèlement à cette diminution du nombre des hématies, le taux de l'hémoglobine est abaissé dans les mêmes proportions et les déterminations au Tallqvist ont donné des chiffres variant entre 60 et 90 p. 100 d'hémoglobine. La valeur globulaire reste donc normale, c'est-à-dire égale à l'unité.

L'élément capital est *la diminution de la résistance globulaire*. Il est habituel de trouver l'hémolyse initiale entre 50 et 60, l'hémolyse totale restant assez basse, ce qui a pour effet d'allonger la courbe de la résistance chez le malade. En outre, cet allongement de la courbe est souvent rendu plus marqué si on opère suivant le procédé des hématies déplasmatisées que si l'on s'adresse au sang total. La démonstration de l'existence de cette fragilité globulaire est ainsi rendue plus évidente encore. Les hématies n'ont pas subi, en général, de modifications : il n'y a ni anisocytose, ni poikilocytose marquées. Les hématies granuleuses s'observent d'ordinaire entre 10 et 20 p. 100.

L'auto-agglutination paraît être moins constante et moins évidente que dans les ictères hémolytiques qui acdsits primitifs (Voir Thèse Teisset).

Les hématoblastes sont en nombre normal. Les globules blancs un peu augmentés de nombre présentent leur équilibre normal.

Dans le sérum, on devra rechercher le pouvoir hémolytique; on mettra ainsi parfois en évidence l'existence d'autolysines ou

d'isolysines, mais leur absence est plus habituelle. Nous aurons l'occasion d'ailleurs d'envisager les rapports de l'hémolysinémie avec la fragilité globulaire, à propos des ictères hémolysiniques. Les faits sont encore trop rares d'ailleurs pour que cette question puisse être étudiée, en se plaçant au simple point de vue de l'ictère syphilitique secondaire.

Dans tous les cas observés, l'épreuve de Donath et Landsteiner pratiquée sur le sérum, s'est montrée négative. L'examen du sérum, au point de vue chimique, montrera la présence constante d'urobiline, celle des pigments biliaires dits normaux, l'absence de sels biliaires, l'absence d'hypercholestérinémie ou même l'hypocholestérinémie (Obs. VIII).

Cette notion du taux normal de la cholestérine dans le sérum est un fait général chez tous les ictères hémolytiques. Il est en rapport avec la physiologie pathologique de ces ictères et constitue de plus un élément différentiel d'avec les ictères par rétention. L'attention a été appelée sur ces faits par M. Chauffard et ses élèves Guy Laroche et Grigaut, et la récente thèse de Grigaut contient le détail et les conclusions de leurs recherches. Chez ceux de ces malades où cette recherche a été pratiquée, on a toujours pu en noter l'exactitude; ils confirment la notion des ictères dissociés étudiés par M. Chauffard et représentent le type où seule la bilirubinémie est en cause par exclusion de la cholestérinémie et de la cholalémie.

Le taux des urines reste normal; il n'est pas influencé par l'ictère. Notons qu'on peut y trouver de l'albumine, ce qui s'explique par la fréquence de la néphrite syphilitique secondaire, avec ses caractères : albuminurie souvent massive coexistant avec des urines restant en général abondantes et claires. Cet élément a une sérieuse valeur de présomption pour le diagnostic de la nature syphilitique de l'ictère. Les urines sont foncées, acajou ou orangées, et la recherche de l'urobiline y est positive alors qu'on n'y trouve pas de pigments biliaires.

La réaction de Hay y est toujours négative; elle démontre l'absence de la rétention des sels biliaires.

Ces ictères hémolytiques acquis de la syphilis secondaire ne s'accompagnent pas par eux-mêmes d'un retentissement très marqué sur l'état général. Il n'y a pas de fièvre. Mais les faits peuvent se compliquer du fait qu'il peut s'agir de syphilis virulente. L'anémie est constante, mais modérée comme les caractères sanguins nous l'ont montré. On n'y a pas relevé jusqu'ici de ces faits de forme pseudo-cancéreuse, forme à type d'ictère grave dont l'étude de l'ictère hémolytique acquis cryptogénitique nous fournit des exemples.

L'évolution de ces cas s'est toujours montrée favorable. Dans tous ceux qui ont été publiés, la syphilis ayant été dépistée, les effets du traitement ont amené à la fois la rétrocession des accidents syphilitiques et de l'ictère qui doit — à vrai dire, — rentrer dans ces derniers. L'ictère est resté modéré jusqu'à la guérison.

L'ictère hémolytique syphilitique secondaire ne s'est jamais encore accompagné, dans les cas qui sont connus et que nous rapporterons ici, de phénomènes douloureux liés à des poussées de déglobulisation intense ou à des accidents de migration de concrétions pigmentaires dans les voies biliaires. Ces faits ont pourtant été notés dans les ictères hémolytiques acquis, dont l'étiologie est si obscure, décrits par MM. Widal, Abrami et Brulé. Ils en rapportent eux-mêmes des cas et nous en trouvons mention également dans les communications de MM. Marcel Labbé et Bith, Legendre et Brulé, OEttinger. Nous retrouverons ces accidents très fréquents également, à propos des ictères congénitaux, et nous donnerons alors à cette question le développement qu'elle comporte.

Le pronostic est donc relativement bénin, quant à l'ictère. La récidive est toutefois à redouter en l'absence de tout traitement ou d'un traitement insuffisamment prolongé.

Le diagnostic se pose actuellement sans grande difficulté maintenant que ces faits sont connus.

Dans ces cas liés à la syphilis où jusqu'ici on n'a jamais vu se produire de poussées aiguës avec décoloration de fèces et cholurie, les ictères par rétention s'éliminent d'eux-mêmes.

La notion de début récent permet également de séparer ces faits de la cholémie de Gilbert qui a pour traits communs l'ictère acholurique léger avec coloration des fèces, mais dont la longue durée d'évolution tranche la question. Au surplus, l'examen du sang peut dissiper toute erreur possible. On sait cependant que M. Gilbert, que MM. Cade et Chalier ont observé des cas d'ictère hémolytique congénital avec résistance normale ou avec crise passagère de fragilité. Ils ont même observé l'hyperrésistance passagère, mais celle-ci peut être liée à une rétention mécanique consécutive à la pléiochromie, celle-ci n'étant pas rare lors des poussées d'hypersplénie.

Ces caractères sanguins donnent à ces ictères leur signature d'origine hématogène, et cette catégorie d'ictères hémolytiques affirme sa nature syphilitique par toute une série d'arguments, — coexistence de l'ictère avec les accidents de « l'explosion secondaire », leur évolution parallèle, l'échec des médications habituelles et l'influence du seul traitement spécifique. La fortune de cette variété nosologique d'ictère syphilitique secondaire a été telle que MM. Gaucher et Giroux sont tentés de lui accorder le monopole des ictères syphilitiques secondaires, et, pour eux, « si l'ictère catarrhal paraît être un ictère juxtaposé à la syphilis et indépendant d'elle, les ictères hémolytiques observés semblent être d'origine syphilitique. En conséquence, le véritable ictère syphilitique secondaire serait un ictère hémolytique, un ictère sanguin ou hémaphéïque, comme on disait autrefois! L'ictère biliaire, observé à la période secondaire de la syphilis, serait un ictère catarrhal banal, à moins qu'on ne découvre l'existence d'angiocholites secondaires syphilitiques, produites directement par le tréponème. Cet ictère syphilitique sanguin, toxi-infectieux, est à rapprocher de l'ictère hémaphéique, des intoxications chroniques, et notamment de l'intoxication saturnine » (Gaucher et Giroux).

De même M. de Beurmann pense que les ictères par rétention et choluriques observés dans la syphilis secondaire ne peuvent y être rattachés que « si on prouve que la syphilis peut causer

une obstruction des voies biliaires, et cela par un mécanisme encore inconnu ».

Nous croyons, pour notre part, qu'à côté du type nettement établi par ces auteurs de l'ictère hémolytique syphilitique secondaire, il faut conserver, dans le cadre de la syphilis du foie, les ictères biliaires. Nous pensons que si les troubles digestifs concomitants doivent être, de même que le traitement en cas d'intoxication médicamenteuse et que des infections surajoutées, incriminées à juste titre dans le déterminisme de certains ictères biliaires chez les syphilitiques secondaires, le tréponème à lui seul peut déterminer un ictère dont la nature s'appuie sur des arguments d'ordre clinique, anatomique et thérapeutique.

Les ictères infectieux s'accompagnent parfois de pléiochromie, mais ils seront précédés d'une phase de troubles digestifs; ils sont souvent fébriles, donnent souvent lieu pendant cette phase fébrile initiale à une hémoculture positive qu'il ne faudra pas négliger de pratiquer.

Plus difficile pourra être le diagnostic d'avec l'hépatite syphilitique avec ictère chronique décrite par Hanot, comme avec la variété de cirrhose hypertrophique biliaire qui porte aussi son nom. En effet, dans ces deux cas, on notera un ictère pléiochromique avec début également insidieux, la syphilis secondaire ou secondo-tertiaire dans le premier cas. Mais le foie est nettement hypertrophié, et surtout l'examen du sang qui est alors indiqué fournirait dans les cas douteux les éléments de différenciation diagnostique. L'intéressante observation de MM. Oulmont et Boidin (Obs. VII) a été l'occasion pour ces auteurs d'envisager les rapports de ces deux états avec les faits nouveaux qui nous ont été révélés depuis la connaissance des ictères hémolytiques.

Souvent en clinique, le champ des investigations est limité, car on a pour se guider, comme nous l'avons vu, la coexistence d'accidents syphilitiques en évolution. Il convient alors d'écarter la possibilité d'un ictère catarrhal chez un syphilitique par l'examen des symptômes mentionnés ci-dessus et par l'enquête

portant sur le début de l'ictère, par des troubles digestifs et les commémoratifs d'éthylisme. Mais surtout la symptômatologie — ictère acholurique chez un syphilitique récent — commandera l'examen du sang et la réponse du laboratoire fixera le diagnostic.

Cependant, en présence d'un ictère hémolytique acquis, il conviendra de penser aux autres types qui en ont été signalés, et, à ce point de vue, nous rappellerons qu'ils sont rattachés au cancer (cancer gastrique dans le cas de Roque-Chalier et Nové Josserand), au paludisme (Sacquépée-Chauffard), aux streptococcies (Sacquépée), à la tuberculose (Landouzy, Gougerot et Salin), à des infections anaérobies, à l'ankylostonyase (Darré). Enfin, dans un cas de M. Widal, à un processus toxi-infectieux à point de départ intestinal.

Reste enfin le type clinique de l'ictère hémolytique acquis (Widal, Abrami et Brulé) qui, indépendamment de l'intensité de ses symptômes signalés plus haut, se caractérise par l'absence de toute notion étiologique établie jusqu'à ce jour.

Encore faut-il discuter, si un traitement par l'arseno-benzol a été fait, avant l'apparition de l'ictère, l'existence possible d'un ictère du 606. M. Milian, dans un Mémoire récent, pense que cet ictère médicamenteux est de nature hémolytique.

L'observation de MM. Oulmont et Boidin (Obs. VII) et le cas dont nous rapportons l'histoire (Obs. VIII) concernent des ictères hémolytiques à apparition tardive chez des femmes syphilitiques, mais l'évolution est toute différente ici. Chez ces deux malades s'est installé un ictère avec tous ses caractères sanguins, des crises douloureuses abdominales, spléniques ou vésiculaires, des poussées déglobulisantes marquées. Mais surtout leur ictère s'est maintenu stable et rebelle à tout traitement spécifique. Il s'agit là de cas d'interprétation difficile, que l'on peut peut-être regarder, pour le premier tout au moins, comme des formes de transition entre l'ictère acquis, type Widal et l'ictère congénital, ou comme des ictères du type congénital à apparition tardive.

La bénignité des cas d'ictère syphilitique secondaire signalés

et rapportés ici explique qu'aucun fait ne permette de décrire l'anatomie pathologique de l'ictère hémolytique acquis syphilitique. En outre, l'état de nos connaissances bactériologiques sur le tréponème s'oppose jusqu'ici à toute reproduction expérimentale.

Pourtant au point de vue pathogénique, il découle de la nature syphilitique nettement prouvée de ces ictères qu'ils dépendent de l'action du tréponème ou de ses poisons, sans qu'en l'état actuel de la science on puisse préciser davantage. Quant au mécanisme en lui-même, par lequel cette infection réalise l'ictère hémolytique, les auteurs en sont, ici encore, réduits aux hypothèses.

Jerinici, en 1907, pense que l'hémolyse a pour agent le spirochète ou ses toxines, par l'intermédiaire d'un trouble de fonctionnement de la cellule hépatique. Celui-ci lui est prouvé par la fréquence de la glycosurie alimentaire (Samberger). Pour lui, qui se rallie à l'origine strictement hépatogène de l'urobiline, cette insuffisance hépatique a pour effet la transformation de l'hémoglobine non plus en bilirubine, mais en urobiline, d'où urobilinémie et urobilinurie. Dans son livre, Cavazza, admettant la doctrine entérogène de l'urobiline, ne se rallie pas à ces conclusions et reconnaît au contraire une valeur aux modifications du sang correspondant à la roséole, et, à l'appui de son opinion, il cite les cas de MM. Gaucher et Giroux.

Gellé fait suivre l'exposé de son cas (Obs. VI) de considérations pathogéniques. Il se demande si le tréponème n'agit pas sur une hémolysine préexistante pour en accroître l'activité ou si le pouvoir hémolysant splénique n'est pas augmenté sous l'action de l'infection syphilitique. Il est porté en tout cas à incriminer le fonctionnement du foie ou plus précisément une perturbation hépato-splénique.

Chacune de ces hypothèses s'appuie sur des constatations particulières, mais la question participe de l'obscurité qui règne sur l'explication du mécanisme physio-pathologique des ictères hémolytiques en général. Le rôle du tréponème n'est pas

douteux dans les cas qui nous occupent ; il est vraisemblable d'admettre, comme nous le ferons pour les ictères congénitaux, que son agression, directe ou par ses toxines, porte sur les organes hématopoiétiques, en particulier sur la rate. Ceux-ci sont le siège d'actions globulicides, et c'est alors qu'intervient le facteur hépatique aboutissant en partie à la résorption des pigments biliaires, en partie à leur élimination.

Quant au *traitement*, nous renverrons, pour ce qui est des faits relatés aux observations VII et VIII, au chapitre VIII. Les médications qui y sont rapportées trouvent leur indication dans ces cas remarquables par l'inefficacité des moyens d'action antisyphilitiques. Au contraire, la médication spécifique s'impose contre l'ictère hémolytique de la période secondaire et les résultats mentionnés par les auteurs montrent que la guérison s'affirme par des arguments cliniques et biologiques. En particulier dans un délai moyen de 3 à 6 semaines, la fragilité globulaire s'atténue pour redevenir normale et le taux des hématies granuleuses s'abaisse progressivement. C'est bien là encore une preuve qu'il s'agit d'une manifestation d'une syphilis en évolution. D'après Teisset, l'ictère, puis l'urobilinurie et la splénomégalie rétrocèdent avant que ne disparaissent les caractères hématologiques.

La question de l'agent thérapeutique qui doit être préconisé dans ces cas, sans présenter une importance spéciale, n'est pas tranchée. Dans les cas que nous rapportons, c'est le mercure qui a été employé sous forme de sels solubles ou d'huile grise. La première de ces médications permet, à notre avis, une thérapeutique intensive mieux suivie. Les faits manquent pour apprécier les résultats que donneraient les diverses préparations arsenicales, mais il est probable qu'elles seraient aussi efficaces ici que contre les autres lésions spécifiques. On peut en outre penser qu'elles auraient une influence favorable sur l'état général en cas d'anémie trop intense. Dans ces conditions, il pourrait en effet être utile, comme le signale Teisset, d'associer au traitement antisyphilitique une médication reconstituante arsenicale, ferrugineuse ou par l'opothérapie médullaire.

CHAPITRE V

ICTÈRE HÉMOLYTIQUE CONGÉNITAL ET SYPHILIS HÉRÉDITAIRE

L'ictère hémolytique congénital, dès sa description première en 1907, s'est montré accompagné de symptômes et surtout de stigmates d'ordre hématologique dont la précision lui assure une individualité propre. Il constitue, de par ces caractères, une entité, si bien qu'il nous paraît possible de faire rentrer dans son cadre divers cas où l'ictère ne datait pas de la naissance ou même du premier âge. Des états analogues ont déjà été signalés et interprétés à la faveur d'une hypothèse. On a, en effet, supposé chez ces sujets une fragilité globulaire latente, apparaissant sous forme d'ictère à l'occasion de causes débilitantes. Quoi qu'il en soit de cette explication, le fait est exact et nous en trouverons la confirmation dans ces faits qu'avec M. Chauffard, qui a développé cette question dans des Leçons cliniques et dans un article récent des *Annales de médecine*, nous dénommerons ictère hémolytique « du type congénital ». C'est ainsi qu'en dehors de la syphilis, il nous a été donné d'observer cette année, à la clinique de Saint-Antoine, deux sujets dont l'observation rapportée plus loin est un exemple non douteux de ces ictères hémolytiques « du type congénital ». Et cependant l'ictère est apparu seulement chez l'un à l'âge de 11 ans, chez l'autre à 15 ans, et la seule cause occasionnelle que nous puissions relever chez le premier, à cette époque, consiste

en émotions d'ordre moral; chez l'autre, c'est au décours d'une pleurésie que l'ictère fait son apparition.

La syphilis n'a été invoquée que d'une façon très récente à l'origine d'états hémolytiques congénitaux. Pourtant, dès le début des publications concernant les ictères hémolytiques, de nombreux auteurs avaient cherché à la déceler chez des nouveau-nés atteints d'ictère; car il fut vite établi qu'un grand nombre de ces ictères relevaient d'une altération sanguine; on incrimina l'hyperglobulie par ligature tardive du cordon, l'atteinte portée aux hématies par le changement de vie du nouveau-né. Leuret, Sabrazes, Voron et Bué étudient, au point de vue hématologique, cet ictère du nouveau-né, mais au point de vue étiologique, aucun cas ne paraît relever de la syphilis héréditaire dans le rapport de Bué et Voron, les travaux de Cathala et Daunay et la thèse de M. Morize. Pourtant dans l'important ouvrage que M. Cavazza a consacré à l'étude des ictères hémolytiques, nous relevons (p. 288) que, d'après lui, « l'ictère idiopathique du nouveau-né peut être symptomatique de syphilis », et il fait remonter cette notion à Gubler.

Mais le type véritable de l'ictère hémolytique congénital est réalisé par des malades qui atteignent l'âge adulte et dont nous allons envisager les caractères cliniques et hématologiques. Ces sujets sont souvent de taille inférieure à la normale.

Il s'agit d'hommes ou de femmes, sans prédisposition de sexe, souvent des sujets atteints d'ictères dans le jeune âge ou qui rapportent avoir toujours été jaunes et qui viennent consulter le médecin, soit pour lui demander de les débarrasser de leur ictère, soit pour faire traiter des lésions de nature syphilitique.

Il en était ainsi dans la plupart des cas : un de nos malades a été adressé à M. Chauffard, à cause de son ictère coexistant avec des troubles oculaires; le malade de MM. Fournier et Joltrain venait à Saint-Louis pour des ulcères de jambe; une des malades dont nous rapportons l'observation entra à la clinique de Saint-Antoine pour la même raison.

Le cas de MM. Sablé et Darrel concerne une malade sur laquelle on avait porté antérieurement le diagnostic d'ostéomyélite.

Mais, comme nous avons eu l'occasion de le signaler déjà, l'ictère hémolytique a englobé dans son cadre des malades présentant le syndrome clinique décrit en 1898 par M. Hayem, sous le nom d'ictère infectieux chronique splénomégalique. On sait qu'un des malades qui avait fait l'objet du travail de M. Hayem fut étudié à nouveau lors d'une communication à la Société Médicale des Hôpitaux du 24 janvier 1908, où MM. Vaquez et Giroux montrèrent l'association de fragilité globulaire au syndrome d'ictère splénomégalique dont le sujet était porteur, et complétèrent cette étude par un examen anatomique détaillé des organes du malade qui avait succombé à la splénectomie. Le même jour, M. Hayem rapportait lui-même l'existence de fragilité globulaire chez un autre de ses malades et insistait sur la nature hérédo-syphilitique de leur état morbide.

L'année suivante, M. Edmond Fournier, sous le titre d'ictère infectieux chronique splénomégalique, rapporte l'étude d'un autre malade dont l'histoire se calque sur celle des précédents et résume deux autres cas qui, cliniquement, s'en rapprochent. Ici, la notion d'hérédo-syphilis était basée sur la constatation de stigmates dystrophiques ou de lésions, et appuyée sur les antécédents héréditaires (notion de polyléthalite chez les frères et sœurs, fausses-couches chez la mère, etc.).

Dès l'interrogatoire, il est fréquent d'apprendre du malade que des frères ou sœurs sont eux-mêmes atteints de jaunisse, et cela d'une façon chronique (c'est le cas de trois de nos malades et de celui de MM. Fournier et Joltrain).

Ces sujets rapportent donc qu'ils ont toujours été jaunes; parfois, l'ictère est si peu marqué qu'il a pu être méconnu par eux ou leur entourage; parfois enfin, nous verrons le début de l'ictère ne pas remonter rigoureusement à la naissance, mais une fois constitué, se présenter avec de tels caractères de netteté qu'il est impossible de ne pas les étiqueter « ictères du type congénital ».

Le malade de MM. Fournier et Joltrain, porteur d'ulcères syphilitiques multiples récidivants se sentait très affaibli, mais dans les autres cas l'état général des sujets est satisfaisant : ils sont «des ictériques plus que des malades» (Chauffard), et en cela, ils rentrent bien dans le type qui nous occupe. C'est dire que chez eux, l'anémie n'est pas très marquée et qu'ils ne présentent pas, à l'inverse des ictères hémolytiques acquis, cet ensemble de symptômes qui en découle : pâleur marquée des téguments et des muqueuses transparaissant sous l'ictère; essoufflement et affaiblissement rapides et souffles anémiques fréquents au niveau des veines du cou.

Leur ictère lui-même est souvent léger et peut, à première vue, faire penser que ces malades sont atteints de cholémie simple légère; cliniquement, ils lui ressemblent, et M. Gilbert qui a récemment consacré plusieurs leçons à cette question se refuse à distinguer ces deux états; parfois cependant il peut être assez foncé et franchement jaune alors qu'habituellement le teint subictérique d'un jaune clair a pu être comparé à la teinte jaune paille des cancéreux.

Un des caractères de cet ictère est sa stabilité; il est peu soumis à des variations, bien moins qu'il n'est donné de le voir dans les formes acquises. Nous avons pourtant noté des fluctuations appréciables, en plus plutôt qu'en moins, dans l'intensité de la jaunisse. Ces recrudescences de l'ictère sont liées à des poussées de déglobulisation et souvent accompagnées de phénomènes douloureux sur lesquels nous aurons à revenir. Les selles ont constamment leur coloration normale; elles peuvent même être hypercolorées, notamment à l'occasion des paroxysmes auxquels nous venons de faire allusion.

Comme autres symptômes subjectifs, signalons l'absence constante des signes d'imprégnation biliaire; jamais de prurit, ni de bradycardie.

Ces états évoluent sans fièvre.

L'examen physique du foie montre qu'il conserve souvent son volume normal; s'il est hypertrophié, c'est donc d'une façon

légère et l'exploration de l'organe montre qu'il a sa forme, sa consistance habituelles : il n'est ni dur, ni déformé, ni douloureux à la palpation.

Mais, par contre, l'hypertrophie de la rate est toujours très marquée et a pu souvent être appréciée du malade lui-même. Elle déborde les fausses côtes; on peut la sentir par la palpation, et il n'est pas rare de la voir descendre dans le flanc gauche et atteindre la fosse iliaque, sans que la ptose entre en ligne de compte, ainsi que l'établissent la percussion et l'exploration aux rayons X après insufflation du côlon. D'ailleurs, cet organe n'est habituellement pas douloureux à la palpation, mais sa consistance est d'ordinaire accrue, la surface en reste lisse, aucune déformation n'y est perçue. Dans les cas extrêmes (cas de Fournier et Joltrain), son hypertrophie est telle qu'elle a considérablement augmenté le volume du ventre et qu'elle constitue, de ce fait, une gêne mécanique.

Les urines sont d'abondance normale et habituellement limpides; leur coloration est en général variable, de la teinte acajou à une teinte orangée plus claire. Elle évoque de suite l'idée d'urines dites hémaphéiques de Gubler, nous dirions aujourd'hui d'urines urobiliniques; et, de fait, l'analyse chimique montre qu'elles en contiennent une grande quantité, liée d'ailleurs à l'urobilinémie que nous signalons plus loin et à propos de laquelle nous ne pourrions que rappeler les notions que nous avons notées à propos de l'ictère acquis, et qui sont pour nous de la première importance.

C'est ainsi qu'après une évolution parfois déjà longue et sans incidents marquants liés à leur ictère, les malades sont amenés à consulter.

Le diagnostic de ces cas impose un examen du sang, et en premier lieu, de la résistance globulaire. Celle-ci est toujours abaissée, mais les chiffres obtenus ne sont pas d'ordinaire parmi les plus élevés que l'on ait vus. L'hémolyse débute souvent au contact d'une solution chlorurée dont la concentration titre en moyenne de 0 gr. 50 à 0 gr. 60 p. 100; en d'autres termes, il y

a hémolyse initiale au tube 50 ou 60; rapidement se montre l'hémolyse intense, la coloration passe au rose vers 48 ou 50 et l'hémolyse totale est plus précoce que normalement, vers 0 gr. 30 ou 0 gr. 20 au lieu de 0 gr. 16. Ces chiffres expriment des moyennes et la fragilité est parfois assez légère en sang total (0 gr. 44 dans le cas de MM. Sablé et Darrel), pour qu'il soit indispensable de la rendre plus évidente, grâce à la méthode des hématies déplasmatisées de MM. Widal, Abrami et Brulé (début à 0 gr. 60 dans ce cas).

La recherche des hématies granuleuses par les divers procédés (procédé extemporané au Crésyl Blau, ou mieux coloration par le réactif de Pappenheim ou coloration vitale au bleu de Unna) montre qu'elles sont abondantes. Ces méthodes font apprécier la répartition de ces granulations, sous forme filamenteuse, bifurquée et irrégulièrement renflée qui les ont fait appeler par Sabrazès « hématies granulo-réticulo-filamenteuses ».

Les hématies ponctuées manquent le plus souvent: d'ailleurs, comme l'a établi Brulé dans sa thèse, elles sont toutes différentes des hématies granuleuses. Celles-ci qui, dans un sang normal, ne dépassent jamais 3 à 4 p. 100 (Fiessinger et Abrami) 1 pour 400 ou 500 même pour Cade et Chalier sont beaucoup plus abondantes; la numération fournit des chiffres moyens, oscillant chez nos malades entre 12 et 20 p. 100, et dans les cas qui nous occupent un maximum de 25 p. 100 (Obs. X).

Cette recherche montre en même temps l'existence habituelle de la polychromatophilie des hématies.

D'ailleurs, le nombre des globules rouges est nettement diminué; les chiffres de 2.500.000 à 3 millions sont les moyennes; rarement ils s'abaissent notablement au-dessous.

On voit donc, comme le faisait prévoir la clinique, qu'il ne s'agit pas d'anémies fortes. La teneur en hémoglobine se montre parallèle à la diminution du nombre des hématies, la valeur globulaire reste donc normale et stable. Les globules blancs sont très souvent un peu augmentés de nombre, mais leur nu-

mération montre un équilibre leucocytaire normal ; on a signalé une très légère éosinophilie fréquente 2 à 3 p. 100.

Ajoutons qu'il est rare de trouver au cours de ces ictères congénitaux, des signes de réaction médullaire classique (présence d'hématies nucléées, de myélocytes). Mais les recherches de MM. Chauffard et Fiessinger ont montré que l'augmentation du nombre des hématies granuleuses devrait être tenue pour un indice d'activité médullaire.

Nous devons insister encore sur l'abaissement du diamètre moyen des hématies à 4 ou 5 μ au lieu de leur diamètre normal (6 μ 3 à 7 μ), et sur les déformations globulaires, variabilité de leurs dimensions (anisocytose), déformations variées en massue, en raquette (poïkilocytose).

Par l'examen du sérum sanguin, on doit rechercher son pouvoir hémolytique; il est habituellement négatif, mais nous avons pu voir apparaître dans le sérum de plusieurs de nos malades l'existence d'une isolysine qui ne fut d'ailleurs que passagère. La recherche des autolysines est restée négative dans tous les cas que nous connaissons. Mais les idées actuelles sur la question des rapports des hémolysines avec la fragilité globulaire n'exclut pas la coexistence possible de ces deux états ou leur transformation réciproque l'un dans l'autre. Nous confirmerons ces notions plus loin en étudiant plusieurs cas d'ictère hémolysinique qui doivent être rattachés comme cause à la syphilis.

Dans tous les cas où elle fut recherchée, l'épreuve de Donath et Landsteiner était négative avec le sérum des malades.

Enfin, l'examen chimique du sérum a montré la présence constante d'urobiline et de pigments biliaires, l'absence d'hypercholestérinémie ou même un léger abaissement du taux normal de la cholestérine dans le sang, qui peut s'interpréter par l'anémie des malades.

Ces caractères cliniques et l'étude détaillée de ce syndrome hématologique peuvent ne sembler qu'une copie du tableau de l'ictère hémolytique congénital, tel qu'il a été — dès 1907 — magistralement tracé. C'est qu'en effet, nos malades, et ceux dont

les observations ont été publiées, ne se différencient en rien — nous tenons à y insister — des autres ictériques hémolytiques congénitaux. Ils se confondent encore avec eux d'ailleurs, quant à la question de l'évolution de leur affection, et, pour récente qu'en soit la description, certains de ces sujets avaient atteint un âge assez avancé, pour que nous puissions nous permettre de leur assigner une aussi longue durée et porter un pronostic favorable à leur sujet, abstraction faite naturellement de l'étendue du degré et de l'avenir des lésions de syphilis héréditaire dont un certain nombre d'entre eux étaient porteurs.

Dans le relevé des faits déjà publiés, nous devons une mention toute particulière au cas très intéressant que MM. Sablé et Darrel ont rapporté sous le titre « Hérédo-syphilis. — Anémie hémolytique acquise à tendance ictérique ». C'est pour nous un document dont la valeur nous apparaît à un double point de vue (Voir Obs. XVIII).

En premier lieu, pour la notion d'une relation entre l'hérédo-syphilis de ce malade et l'état de son sang. En second lieu, parce que l'ictère était à peine perceptible et qu'il s'agissait plutôt d'anémie que d'ictère vrai ou même de subictère. Nous trouvons ici un de ces faits de passage entre l'ictère hémolytique, tel qu'il est aujourd'hui classique, et toute une série de cas d'anémies qui s'y apparentent par les stigmates hématologiques qu'ils présentent et qui sont identiquement les mêmes.

Des faits analogues étaient déjà connus d'ailleurs en clinique. Armand Delille et Feuillié en ont rapporté un cas et lui proposent le nom d'ictère hémolytique fruste ; de même Landouzy et Gougerot, au cours de la tuberculose. Lœper et Paraf, au cours d'une entérite, Renon et Ch. Richet fils. Tous ces cas concernent donc des anémiés symptomatiques dont la cause paraît avoir agi, suivant un mode pathogénique, encore imprécis dans sa nature intime, mais dont nous saisissons sur le vif l'étape sanguine avec ses caractéristiques.

Aussi, peut-on entrevoir que, dans la grande classe si confuse des anémies, se groupent des faits disparates et que la constata-

tion de ces caractères hématologiques permet d'individualiser un type particulier ayant la même pathogénie que les ictères hémolytiques.

C'est une conception qui s'appuie également sur des données fournies par l'étude des ictères hémolytiques acquis, au nombre desquels on a pu, à juste titre, comprendre certains cas d'états anémiques dont certains ressortissent au groupe cliniquement établi, il y a quelques années, par MM. Chauffard et Laederich, sous le nom de forme ictérique de l'anémie pernicieuse progressive (*Revue de Médecine*, septembre 1905). Mais dans ce syndrome, de tels caractères tirés de l'examen du sang sont loin d'être constants, comme l'a depuis longtemps établi M. Widal; aussi faut-il se garder de généraliser et les notions hématologiques doivent-elles nous servir à faire le départ dans ces cas de ce qui revient à la fragilité globulaire ou à l'hémolysinémie et de ce qui ne doit pas y être rattaché. De tous ces faits d'ictères hémolytiques congénitaux sont venus se rapprocher un certain nombre de cas cliniques que M. Hayem, dans une leçon faite en mars 1898, et rapportée dans la *Presse Médicale*, avait groupés en un syndrome auquel il avait donné le nom d'ictère infectieux chronique splénomégalique.

Ils se caractérisaient par la coexistence d'infantilisme fréquent, d'un ictère chronique de durée indéfinie, accompagné d'une anémie plus ou moins intense (le plus souvent, anémie du 2e degré à type chlorotique pour M. Hayem) et d'une hypertrophie notable ou même considérable de la rate, relativement modérée au contraire pour le foie. Les cinq cas qui font l'objet de cette étude furent étudiés, la même année, dans la thèse de Lévy. L'association d'hyperpepsie et de troubles intestinaux, l'étude qui avait été faite alors du sang de la rate de l'un des malades avaient amené M. Hayem à assigner à ce syndrome une origine infectieuse dont le point de départ se trouvait au niveau des lésions intestinales.

Ce malade fut revu par MM. Vaquez et Giroux, et fit le 8 novembre 1907 l'objet d'une communication à la Société Médi-

cale des Hôpitaux. Ces auteurs apportèrent, en effet, les résultats de l'examen de ce malade. Ils établissaient, par l'existence de la fragilité globulaire et des autres stigmates sanguins, les rapports qui unissent ce syndrome clinique, l'ictère infectieux chronique splénomégalique à l'ictère hémolytique. M. Hayem, ayant étudié les réactions globulaires d'un autre de ses malades, observe une fragilité notable (début d'hémolyse à 0,66 par le procédé de Vaquez et Ribierre) et il apporta ces résultats le 24 janvier 1908. Il discuta, en même temps, l'interprétation pathogénique que MM. Chauffard, Widal et Vaquez avaient proposée de ces caractères et nous y reviendrons plus loin.

Mais en même temps, reprenant la question étiologique, il abandonna le rôle des infections aiguës pour incriminer *la syphilis héréditaire* qu'il avait des raisons de suspecter dans les antécédents de 4 sur 5 de ses malades.

L'Observation IV de son Mémoire concerne un fait d'hérédo-syphilis avéré (existence de double chorio-rétinite congénitale chez une femme ayant perdu 10 frères et sœurs en bas âge, et ayant elle-même perdu 2 enfants âgés de moins de 15 jours. Mais les autres sont moins probants. Les Observations I et II concernent seulement des infantiles, l'Observation III un malade ayant à 14 ans des crises nerveuses passagères, chez le grand père on note l'existence d'ulcères de jambe. Tels sont les faits, mais étant donnée l'interprétation de M. Hayem, il lui paraissait dès lors rationnel d'instituer chez eux le traitement spécifique et sa conclusion était que « l'ictère infectieux chronique splénomégalique, tel qu'il l'avait observé, était une des formes cliniques de l'hérédo-syphilis », et que « s'il en est ainsi, il y a lieu de se demander si la diminution de résistance des hématies au lavage par l'eau salée n'est pas un indice d'hérédo-syphilis ».

Pour M. Chauffard, cette hypothèse étiologique était alors intéressante à soumettre au contrôle ultérieur des faits. A ce point de vue, les documents que nous avons recueillis nous conduisent à résumer notre pensée dans les formules suivantes :

L'ictère infectieux chronique splénomégalique est un syn-

drome clinique : lorsqu'on le voit associé au syndrome hématologique que nous avons rappelé plus haut, il rentre dans le cadre des ictères hémolytiques congénitaux dont il fait partie intégrante.

D'autre part, un certain nombre de ces faits d'ictères hémolytiques congénitaux, mais non tous, relèvent, selon nous, d'une façon non douteuse de l'hérédo-syphilis, et cela suivant un mécanisme dont nous proposerons une explication pathogénique.

D'ailleurs, l'étude de ces malades comporte d'autres analogies avec ceux que nous avons eu l'occasion de suivre et notamment nous trouvons mention, chez l'une d'elles de la grossesse comme cause occasionnelle de l'apparition de son ictère, survenue à propos d'une émotion au cours d'une gravidité qui l'avait fort anémiée.

Chez tous ces sujets, nous relevons aussi l'existence de ces crises douloureuses du flanc droit ou de l'hypochondre gauche si fréquemment notées au cours des autres cas d'ictère hémolytique (Obs. I du travail de M. Hayem).

Chez l'un d'eux, il s'agissait d'états paroxystiques avec gonflement constaté du foie et de la rate ; une fois même des douleurs hépatiques les avaient accompagnés ; une fois aussi les garde-robes avaient été passagèrement décolorées. L'ictère augmentait à l'occasion de ces poussées.

Dans un autre cas (Obs. II) les douleurs, tantôt à siège hépatique, tantôt splénique, avaient fait croire à l'existence de coliques hépatiques, et pourtant l'ictère était resté acholurique, sauf une seule fois.

Le malade de l'observation III a présenté aussi des douleurs dans l'hypochondre gauche ; lors de l'examen, sa rate était douloureuse.

Dans le 4e cas, il s'est fait, sous l'influence d'une émotion, une poussée d'hypertrophie splénique et le foie s'est tuméfié à nouveau.

Chez la 5e malade, les accidents ont été dramatiques : douleurs intenses dans l'hypochondre droit irradiées dans le dos et entre

les deux épaules, vomissements abondants suivis d'une hématémèse, après quoi une accalmie est survenue, suivie d'une poussée d'ictère très foncé, exagérant l'ictère chronique ancien de la malade.

Ces accidents paroxystiques douloureux rentrent dans la symptomatologie habituelle des ictères hémolytiques congénitaux et ils ont été signalés dès le début de l'étude de ces cas. Minkowski avait relaté les crises épigastriques ou vésiculaires, dont plusieurs des malades qui font l'objet de son travail avaient été atteints et sa première autopsie, en lui révélant la présence d'un calcul pigmentaire, lui en fournissait l'explication.

M. Chauffard observe très nettement un syndrome douloureux à type cholélithiasique, et sur ses onze premiers cas, il note six fois l'existence de crises vésiculaires douloureuses; c'est dire qu'elles sont, non une complication, mais un accident presque habituel de ces ictères. A côté d'eux, il faut faire une large place également à un autre syndrome abdominal douloureux consistant en poussées d'hypersplénie. D'ailleurs, les deux manifestations peuvent s'associer et l'anatomie pathologique et la pathogénie nous en fournissent clairement l'explication.

Ces faits n'appartiennent pas exclusivement à la variété congénitale de l'ictère hémolytique et nous les trouvons fréquemment rapportés dans les cas d'ictère hémolytique acquis (cas de MM. Widal et ses élèves, Labbé et Bith, Legendre et Brulé, OEttinger).

Ils sont conditionnés en général par une longue évolution antérieure; c'est pourquoi dans les formes congénitales, ils ne font le plus souvent leur apparition qu'au bout d'un certain nombre d'années, plutôt que dès la première ou la seconde enfance.

Nous rappellerons brièvement les caractères de ces accidents.

Les crises douloureuses vésiculaires se traduisent par une douleur violente à début brusque qui fait, par plus d'un point, penser à la cholélithiase dont elle n'est, en somme, qu'une variété. Même douleur spontanée à la base droite du thorax avec

fréquentes irradiations à l'épaule et dans le dos : mêmes vomissements ou nausées, assez souvent accès fébriles passagers. Enfin, pour compléter l'analogie, il n'est pas rare d'observer dans les jours ou les heures qui suivent une recrudescence de l'ictère, en même temps que les urines se foncent et qu'on peut, par la réaction de Gmelin, y déceler la présence des pigments biliaires, dits normaux. Quant à l'état des selles, elles restent colorées, le plus souvent même hypercolorées; dans des cas rares, très passagèrement, elles se décolorent, et on peut vraiment dire alors que l'ictère hémolytique se double d'un ictère hépatogène.

Il est fréquent d'observer en même temps une diarrhée épaisse, verte, diarrhée polycholique qu'on a pu comparer à une bouillie vert-épinard.

A l'examen, le foie est un peu augmenté de volume, et fréquemment aussi la rate est plus grosse que les jours précédents. La vésicule, douloureuse à l'exploration, a pu, dans ces cas, être sentie et on a pu apprécier sa forme d'une tumeur piriforme, arrondie, douloureuse (cas de M. Chauffard : Pathogénie de l'ictère congénital de l'adulte, *Semaine Médicale*, n° 3, 16 janvier 1907, p. 25).

Ces caractères ne se rencontrent pas toujours aussi nets. La douleur, comme dans la lithiase commune, peut siéger à l'épigastre ou se limiter à une sensation de tension douloureuse du foie qui s'hypertrophie passagèrement.

Dans le cas auquel nous venons de faire allusion, apparaissent fréquemment des crises douloureuses, véritables coliques hépatiques frustes, consistant en sensation de crampe d'estomac, disparaissant en 10 à 15 minutes par l'immobilité dans le décubitus dorsal.

Le moment d'apparition de ces crises se place souvent après le repas, coïncidant avec la chasse biliaire.

Les causes occasionnelles n'apparaissent pas toujours, mais souvent on les enregistre à propos de fatigues, de quelques excès, d'ingestion de boissons glacées, ou même d'émotions.

Les maladies infectieuses peuvent agir dans le même sens. C'est ainsi que chez le malade étudié par M. Brulé avec M. Le Gendre, puis avec M. Gaudy, on voit l'infection éberthienne déterminer un syndrome douloureux hépatosplénique, avec recrudescence de la température, en même temps que l'examen du sang montrait les modifications observées en pareil cas.

Dans ces états douloureux à type de colique hépatique, nous ne relevons le plus souvent pas de douleurs coexistant au niveau de l'hypochondre gauche. Elles sont plus fréquentes quand les signes hépatiques se bornent à une tension douloureuse du foie hypertrophié, sans qu'on ait à noter de réaction vésiculaire. On voit alors, comme chez une de nos malades (Obs. XI), s'associer les douleurs hépatiques et spléniques.

Ces phénomènes peuvent d'ailleurs être uniquement localisés à la rate. Ils peuvent apparaître au milieu d'un cortège symptomatique qui en impose pour un état aigu et grave et dans certains cas, on a pu penser à une péritonite, à un abcès, à une rupture de la rate. En même temps que les douleurs accompagnées de vomissements, les malades accusent une sensation de gêne dans l'hypochondre gauche, et la rate s'est souvent considérablement développée, passant chez un de nos malades (Obs. XIV) de 21×16 centimètres à 32×21.

Elle est tendue, dure, douloureuse à la palpation.

Le foie, nous l'avons vu, participe le plus souvent à cette symptomatologie.

En même temps, l'ictère se fonce, les selles prennent ces mêmes caractères polycholiques que nous signalions plus haut, les urines deviennent plus foncées et donnent quelquefois la réaction de Gmelin.

Plus ou moins vite, ces phénomènes rétrocèdent, la rate devient moins volumineuse et perd sa sensibilité douloureuse. Mais ces accès laissent fréquemment après eux de la faiblesse, une grande lassitude et objectivement, quand la recrudescence de l'ictère s'est atténuée, les muqueuses et le tégument se montrent plus anémiés.

. Le contrôle biologique permet de suivre parallèlement ces faits par l'examen du sang. Le nombre des hématies diminue (Obs. XIV) dans des proportions liées à l'intensité de la crise; l'hémoglobine voit son taux baisser dans des limites analogues. L'épreuve de la résistance accuse une diminution marquée Hμ passant de 0,64 à 0,76 dans ce même cas.

C'est dans ces circonstances qu'à plusieurs reprises, il nous a été donné de voir apparaître une hémolysine dans le sérum de nos malades. Nous envisagerons plus loin, à propos de la pathogénie et de l'étiologie, la valeur et le sens d'une semblable constatation; pour l'instant, bornons-nous au fait que nous avons personnellement enregistré chez plusieurs de nos malades.

Cette association de la fragilité globulaire a été observée déjà par M. Chauffard. Un auteur allemand, Ludke, en a cité de nouveaux cas au récent congrès de Wiesbaden.

Nous venons de voir combien était parfois dramatique le tableau de ces accidents douloureux liés aux ictères hémolytiques. Le pronostic et l'évolution s'en sont toujours montrés favorables, — en ce sens qu'il n'existe pas de complications connues survenues au cours de ces états. Pourtant la distension splénique est telle qu'on pourrait craindre une rupture imminente, un abcès de la rate en cas de fièvre et de douleur violente. En tous cas, il est prudent de proscrire chez ces sujets les exercices violents et de leur recommander d'éviter les traumatismes qui pourraient porter sur la rate hypertrophiée et scléreuse.

Du côté du foie, on pourrait redouter de même les ruptures des voies biliaires et le cas de cholélithiase pigmentaire opéré, rapporté en juillet 1912 à la Société Médicale des hôpitaux, par M. Chauffard, nous apprend que, chez ce malade, la bile était infectée par le streptocoque. Enfin les accidents de migration des calculs pigmentaires sont susceptibles de déterminer les mêmes phénomènes réflexes que la lithiase commune et d'aboutir à l'obstruction cholédocienne, bien qu'il n'en existe pas actuellement de cas publiés, les constatations ayant toujours montré une lithiase vésiculaire.

Si donc, en fait, les complications sont peu à redouter, ces considérations doivent cependant ne pas faire regarder ces troubles comme négligeables. D'ailleurs, par la répétition des crises, on a déjà été amené à poser l'indication opératoire d'une exploration suivie de drainage des voies biliaires.

En outre, la thérapeutique s'efforcera d'être préventive et d'empêcher la production ou le retour de ces accidents, et pour cela on visera à éviter les poussées de la déglobulisation qui sont d'une façon directe ou indirecte la cause première de ces crises. En ce qui concerne les accidents d'hypersplénie, nous avons la preuve de leur nature dans l'augmentation concomitante de l'anémie (baisse en proportions égales du nombre des hématies et du taux de l'hémoglobine). Ces faits reproduisent en clinique ce que nous apprend l'hémolyse expérimentale. Nous avons vu que le foie s'hypertrophie souvent en même temps. Ce nous est une occasion d'observer un syndrome spléno-hépatique analogue, dans son mécanisme, à ce que réalise le paludisme aigu (M. Chauffard, *Le syndrome spléno-hépatique du paludisme aigu*), et le rapprochement n'est pas fait pour nous surprendre, étant donnée la communauté d'origine de ces troubles qui, dans les deux cas, relèvent de la destruction des hématies.

Enfin, l'apport excessif au foie des déchets globulaires a pour conséquence le passage dans l'intestin d'un excès de pigments (pléiochromie fécale) en même temps que la résorption au niveau du foie d'une autre partie de ces pigments qui peuvent même passer intacts dans les urines, d'où la cholurie passagère.

Quant aux accidents isolés d'hypertrophie du foie et surtout de paroxysmes vésiculaires douloureux, ils sont liés, comme le montre l'anatomie pathologique et comme l'ont fait mieux voir encore les constatations opératoires, à une cholélithiase des pigments qui se concrètent dans la vésicule et dans les voies biliaires intra et extra-hépatiques, sous forme de calculs pigmentaires de différentes dimensions et de petits débris enrobés dans une boue biliaire épaisse, noire, qu'on a comparée à de la confiture de mûres. Dans le cas auquel nous faisions allusion

plus haut et qui fut opéré par M. Gosset, l'examen chimique de ces calculs pigmentaires fut pratiqué par M. Grigaut.

Ces calculs nombreux (32 dans la vésicule) étaient gros comme une noisette, d'autres comme un pois; ils sont très irréguliers, polymorphes et conglomérés, peu cohérents; la dessication les désagrège et les rétracte. A l'état frais, ils sont d'un noir pur, brillant, faisant penser au minerai d'un métal (l'hématite).

Par dessication, ils perdent leur reflet verdâtre, prennent une teinte rouille. Ils sont plus lourds que l'eau (D = 1,51) et sont combustibles. Ils sont formés en majeure partie de bilirubinate de chaux et, ni l'alcool, ni l'éther, ni le chloroforme ne modifient, même à chaud, la matière colorante.

En voici d'ailleurs l'analyse quantitative, telle qu'elle est rapportée dans le travail cité plus haut (Grigaut) :

Eau	7 gr. 46	pour 100 gr.
Cholestérine et graisses	4 gr. 89	—
Sels biliaires (taurocholates et glycocholates)	6 gr. 73	—
Sels biliaires et matières organiques diverses	11 gr. 60	—
Bilirubine	51 gr. 36	—
Matières minérales (CaO)	9 gr. 32	—
Magnésie	traces.	
Phosphates	—	
Carbonates	—	

Nous pouvons suivre les étapes du processus — destruction globulaire exagérée et apport en excès de globules rouges au foie. La cellule hépatique entre en suractivité et fixe l'élément ferrugineux, source de la sidérose hépatique, que nous montrera l'anatomie pathologique. L'excès de bilirubine a pour conséquence l'épaississement, la surcoloration de la bile et la précipitation du pigment sous forme de bilirubinate de chaux qui se concrète en masses ou calculs plus ou moins gros.

On peut dire avec M. Chauffard que « la cholélithe est comme le reflet de l'équilibre chimique de la bile ». Elle entraîne

bien ici de la cholestérine et des sels biliaires en faible proportion, mais ce qui domine ce sont les pigments dont l'excès résulte de l'hémolyse des globules fragiles.

Nous avons cru utile de développer ici cette question des phénomènes douloureux abdominaux liés aux ictères hémolytiques; nos malades en présentaient d'ailleurs des atteintes multiples qui ont exigé une thérapeutique appropriée : repos, immobilisation et maintien d'applications chaudes sur la région sensible.

En résumé, cette description symptomatique s'applique à l'ictère hémolytique congénital d'une façon générale et rien dans ses caractères n'est en rapport avec la cause du syndrome. Son évolution, son pronostic ne comportent aucune restriction qui soit conditionnée par l'étiologie, et c'est l'enquête qui va suivre qui fournira à ce point de vue les indications que nous voulons formuler.

CHAPITRE VI

SYPHILIS ET ICTÈRE HÉMOLYTIQUE CONGÉNITAL PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE.

Les premiers faits cliniques et anatomiques dus à Minkowski avaient amené cet auteur à incriminer dans le déterminisme des ictères hémolytiques une destruction exagérée du pigment sanguin, destruction qui, ajoute-t-il, est subordonnée elle-même peut-être à une lésion de la rate. C'est à cette conclusion que se rallient également MM. Bettmann et von Krannhals dans leurs études.

Quand la question fut, pour la première fois, abordée par M. Chauffard, en 1907, il posa à nouveau la question du rôle de la rate à l'origine des états hémolytiques. Il se plaça sur le terrain expérimental en s'appuyant sur les travaux de MM. Lesné et Ravaut, de M. Gauckler et, sur le terrain clinique, invoquant la notion des hépatites d'origine splénique qu'il avait été le premier à proposer 9 ans plus tôt, il concluait en dénonçant le rôle primordial et prépondérant de la rate dans l'ictère hémolytique congénital qui avait ainsi à sa base un processus de spléno-hémolyse.

La question était donc ainsi posée :

Les ictères hémolytiques ont une existence basée sur un critérium expérimental d'ordre hématologique dont nous retiendrons surtout l'élément essentiel, *la fragilité globulaire.*

Cette altération sanguine étant elle-même subordonnée, pour M. Chauffard, à un trouble d'origine splénique.

A ces deux propositions fut opposée une série d'arguments.

En premier lieu, la signification de la fragilité globulaire fut vivement discutée — en particulier par M. Hayem (1908). Il se basa pour cela sur l'absence *in vivo* de ce caractère, constatable seulement *in vitro* et sur ce fait que pour lui, l'hémoglobine ne peut, sans l'intervention du foie, aboutir à la formation de pigments biliaires. D'après cet auteur, seule l'urobiline est l'aboutissant par réduction de l'hémoglobine; mais les pigments biliaires ne peuvent se former à ses dépens ni dans la circulation, ni dans les épanchements hémorragiques. Cette conception l'amenait à dire : « Dans l'hémoglobinurie paraxystique essentielle, je ne sache pas qu'il survienne dans certains cas un ictère de forme quelconque ». (*Soc. Médic. des Hôpitaux*, 24 janvier 1908).

Il rappelait en outre l'existence d'ictères venant compliquer des anémies, et cela sans fragilité globulaire, et dans un cas, sans hypertrophie splénique.

Depuis, les faits ont été nombreux pour montrer la valeur de cette fragilité globulaire et des stigmates sanguins qui s'y associent, si bien que les esprits en sont venus à cette notion que loin de vouloir dénier toute valeur à ces caractères biologiques en se basant sur les discordances rencontrées à l'occasion de faits pathologiques, il fallait au contraire partir de ces notions pour tenter de classer ces faits que la symptomatologie rapproche, mais qui pathogéniquement se montrent disparates. Nous possédions pour cette fin un critérium hématologique d'une valeur indéniable. Cette donnée précise, la lésion sanguine, est elle-même subordonnée à un processus dont on a cherché diversement à établir la réalité et la nature.

Dans le travail auquel nous faisions allusion plus haut, M. Hayem a soutenu que l'hypertrophie splénique devait être tenue pour secondaire à la destruction globulaire; il se refusait à y voir la cause de l'hémolyse exagérée. De cette manière de voir, il faut rapprocher l'opinion exprimée par M. le Professeur

Widal et ses élèves Abrami et Brulé. Cette subordination de la splénomégalie à l'hémolyse se base sur les résultats de l'expérimentation. Rappelons les travaux de Vast, Lapicque avec les poisons hémolysants et surtout ceux de Lesné et Ravaut par simple injection d'eau distillée. Le fait est certain de l'hypertrophie splénique consécutive aux destructions globulaires exagérées, mais il n'enlève pas leur valeur aux constatations cliniques du rôle, parfois primitif, de la rate dans certaines cirrhoses, dans des processus parasitaires (paludisme), non plus qu'aux travaux biologiques que nous citerons plus loin et qui tendent à nous montrer l'activité particulière de la pulpe splénique et de ses extraits. Ils renforcent la conviction de ceux qui ne consentent pas à limiter le rôle de la rate, à n'être que la tumeur spodogène des classiques, le cimetière des globules rouges (Guido Banti).

Ne peut-on concevoir l'existence d'un cercle vicieux : la rate étant le « primum movens » qui déterminerait les poussées de déglobulisation et la destruction continue des hématies et qui, secondairement, en subirait elle-même les effets? La splénomégalie serait à la fois hémolysante (Chauffard) et post-hémolytique.

Quoi qu'on pense sur ces questions, elles laissent entier le problème de savoir quel est le lieu de transformation de l'hémoglobine ainsi mise en liberté en bilirubine, c'est-à-dire en pigments biliaires. Sur ce point encore, M. Hayem s'est élevé contre toute théorie qui voudrait se fonder sur cette transformation en dehors du foie. Pour lui, seule la cellule hépatique jouirait de cette fonction de réduction de l'hémoglobine en pigments biliaires; partout ailleurs, au contraire, le seul terme de réduction de l'hémoglobine serait l'urobiline. Et pourtant, il n'est guère possible à l'heure actuelle, où ils se sont multipliés, de faire abstraction de tous les faits de biligénie locale, tant au niveau des séreuses (épanchements pleuraux) (Troisier), que des méninges (Froin, Guillain et Troisier, Widal avec E. Joltrain et avec R. Bénard, Castaigne et Weill), ou dans les foyers ecchymotiques

ou hémorragiques (Langhans et Quincke). Aussi M. Widal et ses élèves ont-ils, en insistant sur ces faits, conclu que la transformation de l'hémoglobine en pigments biliaires devait se faire au niveau de la circulation sans l'intermédiaire d'un facteur hépatique; elle ne serait donc qu'un cas particulier de biligénie locale.

Tout en reconnaissant à ces faits de biligénie locale leur valeur certaine, M. Chauffard fait au contraire intervenir la cellule hépatique et nous partageons entièrement sa manière de voir. Mais, pour la comprendre, il faut envisager que la résorption isolée des pigments biliaires se fait au niveau de la cellule hépatique elle-même et qu'elle n'est pas une conséquence purement mécanique du défaut d'écoulement, au niveau des canalicules biliaires, d'une bile épaissie (pléiochromique), du fait de la surcharge pigmentaire. Les faits, croyons-nous, sont d'un ordre plus élevé; nous en avons une preuve dans la dissociation des éléments de la bile résorbée (bilirubinémie sans cholalémie, ni cholestérinémie).

Nous avons insisté sur ces faits à propos de l'étude des symptômes et apporté à l'appui des documents nombreux qui en confirment l'exactitude, et nous croyons qu'ils apportent ici la confirmation d'une action cellulaire dont nous trouverions encore un témoignage dans la surcharge ferrique dont les cellules hépatiques sont le siège. Or, cet état anatomique nous est un argument de plus en faveur de l'hyperfonctionnement de ces cellules quant à leur fonction d'élaboration pigmentaire, ainsi que les travaux de Castaigne le démontrent. Mais nous tenons à insister sur la notion capitale des lésions sanguines et de leur cause première et à spécifier nettement que le facteur hépatique doit être tenu pour secondaire dans le mécanisme des ictères hémolytiques.

C'est en définitive à la recherche de cette cause première que se ramène le problème pathogénique des ictères hémolytiques. Or nous pouvons peut-être tirer d'utiles conclusions de cas cliniques qui, observés isolément par divers auteurs, se sont présentés à nous assez nombreux : nous voulons parler de ces faits de passage où, sur un même terrain nous avons vu se greffer,

dans plusieurs cas (Obs. X, XI, XII, XIV et XVI) sur une fragilité globulaire ancienne et dûment constatée, des hémolysines (isolysines le plus souvent — iso-autolysines dans un cas de Parisot et Heuilly).

Si nous rapprochons ces notions biologiques du fait publié par MM. Chauffard et Troisier (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, 30 octobre 1908) où la fragilité globulaire est apparue sur le même terrain que l'hémoglobinurie, nous arrivons à cette conclusion qu'il s'agit de faits très voisins, et que, dans les stigmates hématologiques qui caractérisent les ictères hémolytiques, il faut voir les effets d'une cause susceptible, suivant son degré d'activité, ou bien de faire apparaître des hémolysines dans le sérum, ou bien de réaliser l'anémie, l'ictère ou l'hémoglobinurie. Or, ces notions cliniques se superposent aux faits observés en étudiant l'hémolyse expérimentale. On a pu, en effet, reproduire l'hémolyse avec ou sans ictère, suivant son degré d'intensité et l'hémoglobinurie par l'introduction dans la circulation de substances nocives.

En ce qui a trait à la question des ictères hémolytiques, dès les premiers travaux, on a demandé à l'expérimentation de fournir une base à la physiologie pathologique de la maladie. C'est ainsi que MM. Chauffard et Fiessinger ont étudié les conditions de l'augmentation du nombre des hématies granuleuses par injections au lapin de sérum d'anguille.

MM. Widal, Abrami et Brulé, par l'eau distillée, MM. Lapicque et Vast avaient, avec la toluylène diamine reproduit la fragilité globulaire. M. Widal avec ses collaborateurs a repris ces expériences et parallèlement MM. Küss et Brulé ont étudié les modifications sanguines des ictères par rétention. De ces travaux, nous rapprocherons les conclusions de MM. Rist et Ribadeau-Dumas sur les résultats de l'injection expérimentale de sels biliaires (taurocholate de soude) déterminant des réactions hématologiques inverses de celles de l'ictère hémolytique. Leurs constatations plaident en faveur de la notion très importante de l'existence des états cholémiques dissociés.

Des recherches portant sur l'action des poisons hémolytiques ou des sérums spécifiques ont été récemment reprises par M. Banti qui les a soumises à un contrôle sévère et qui, en même temps, s'est efforcé de les sélectionner pour retenir surtout celles qui se rapprochent le plus de la clinique humaine. Il entreprenait ces travaux pour fournir une base scientifique aux résultats post-opératoires remarquables qu'avait donnés la splénectomie pratiquée sur son conseil dans des cas qu'il a groupés sous le nom de splénomégalie hémolytique et qui présentent, avec les ictères hémolytiques, assez d'analogies pour qu'on puisse établir entre ces faits une étroite parenté, sinon leur identité absolue.

Abordant la question du cycle de l'hémolyse expérimentale, il rappela qu'avec l'eau distillée, elle se fait en un temps pour diminuer ensuite graduellement.

Avec les sérums hémolytiques spécifiques, les choses sont plus complexes; il admet qu'elles se passent en deux temps : il se fait d'abord une hémolyse immédiate par action directe du sérum injecté, puis une hémolyse tardive. Celle-ci s'accompagne de baisse du taux de l'hémoglobine, *de fragilité globulaire constante*, *d'anisocytose et de poïkilocytose*, *d'hématies granulo-filamenteuses*, avec polychromatophilie. La courbe de l'anémie lui fait y distinguer une période hémolytique et une période régénératrice. Suivant l'espèce animale employée, et les doses en usage, l'hémolyse est plus ou moins accentuée et peut ou non déterminer une hémoglobinémie plus ou moins délicate à apprécier suivant son intensité.

Complétant ses recherches par l'injection de la toluylène diamine, il obtient avec ce produit, tout en tenant compte de la complexité des faits liée à l'action générale du poison, un cycle analogue à celui qu'il avait mis en évidence dans l'étude de l'anémie sérique par les sérums hémolytiques spécifiques.

Cette marche en deux temps des phénomènes hémolytiques dans tous ces cas, montre qu'il s'agissait de phénomènes biologiques où l'organisme de l'animal récepteur jouait un rôle actif,

alors qu'au contraire, par l'emploi de l'eau distillée, nous rentrions dans les faits d'hémolyse passive par exosmose liée à l'hypotonie du milieu ambiant, tel que nous les appliquons journellement pour la recherche de la fragilité globulaire chez nos malades.

Au contraire, la longue durée d'évolution dans l'anémie expérimentale par les sérums hémolytiques spécifiques ou par la toluylène diamine nous rapproche de nos cas cliniques. En outre, nous retrouvons dans le sang des animaux en expérience, les mêmes modifications que chez nos malades.

Toutes les notions pathogéniques qui en découlent sont donc précieuses et pourront s'appliquer aux faits de pathologie humaine.

Banti, dans tous ces cas, met en évidence le rôle actif de l'animal récepteur en faveur duquel il cite les caractères évolutifs du processus qui se fait en deux temps et la non-proportionnalité de l'hémolyse et de la quantité de sérum employé. « La diminution de résistance des globules rouges dépend d'une « activité fragilisante que possède l'organisme ».

De ces faits découle cette notion que le sérum agit comme un antigène spécifique introduit dans un organisme étranger. Mais alors se pose la question du lieu d'élaboration des anticorps dont la genèse est ainsi provoquée.

Tout d'abord, Banti indique la complexité des faits en montrant qu'il ne s'agit pas simplement de formation chez l'animal de nouvelles hémolysines, car il est hors de doute qu'on obtiendrait ainsi la formation d'antihémolysine. C'est donc, en définitive, à une « activité hémolysante particulière de l'organisme » qu'il faut s'efforcer de remonter. Pour en déterminer le siège, Banti avait fait porter ses expériences à la fois sur des animaux normaux et sur des animaux témoins splénectomisés au préalable. Il vit que, chez ces derniers, « l'action hémolysante et anémiante des sérums est beaucoup moins intense et beaucoup plus bénigne que chez les animaux possédant cet organe ». Mêmes caractères, chez les chiens sans rate, par injection de toluylène diamine.

Serrant de plus près la question, il évalue la résistance globulaire dans le sang de la veine splénique et dans la circulation générale chez les chiens injectés avec les sérums spécifiques et, des faits observés par lui, il conclut à l'hyporésistance des hématies de la veine splénique comparées à celles du sang circulant. L'emploi des sérums hémolytiques ne ferait d'ailleurs qu'exagérer une action physiologique dont l'existence est démontrée par les résultats de la splénectomie à l'état normal. Mais l'accord n'est pas fait sur ces points.

Chalier et Charlet avaient rapporté des résultats opposés à ceux auxquels est arrivé Banti, et Jean Troisier a observé des faits concordant avec les leurs, dont il nous a communiqué le résultat. Enfin, l'hémoglobinémie physiologique du sang de la veine splénique n'est pas un fait admis par tous.

D'après Banti, ces deux faits :

Fragilité globulaire et hémoglobinémie plus intense dans la veine splénique que dans la circulation générale; *hémolyse et ses conséquences plus intenses et plus graves chez les animaux normaux que chez les dératés*, constitueraient, s'ils étaient définitivement établis, deux arguments de première importance dans la pathogénie des ictères hémolytiques.

M. Banti a complété son étude en reprenant la question de l'action hémolytique des extraits spléniques.

Cette question, l'une des plus controversées, avait été récemment étudiée en France, à la Société de Biologie où les communications de MM. Gilbert, Chabrol et Bénard, de MM. Widal, Abrami et Brulé ainsi que MM. Achard, Foix et Salin avaient remis ce sujet à l'ordre du jour. Elle fait l'objet également de travaux de Nolf. Ce dernier fait jouer un rôle important à la rate dans la production des anticorps lytiques, et, dans l'union de la sensibilisatrice et du complément, il associe fonctionnellement le foie et la rate; pour lui, le complément serait produit par le foie, et sans lui la rate est incapable d'hémolyser les globules qu'elle appréhende.

Des faits positifs auxquels est arrivé Nolf, nous rapproche-

rons ceux de M. Gilbert et ses élèves. Au contraire, M. Widal et ses collaborateurs, ainsi que MM. Achard, Foix et Salin rapprochent le pouvoir hémolytique de l'extrait de rate, de celui des organes en général et lui dénient la spécificité, la thermolabilité, caractères qui sont ceux des anticorps.

Banti s'est efforcé de se mettre à l'abri des facteurs susceptibles de fausser les résultats, tels que le développement des bactéries aux dépens de ces extraits. Ses conclusions sont que les extraits conservés ont un pouvoir supérieur aux extraits frais, que les extraits obtenus avec la rate d'animaux préparés par l'injection de sérums hémolytiques spécifiques sont plus grands lors de la période de l'hémolyse tardive que dans celle de l'hémolyse précoce; enfin, ces derniers extraits ne sont pas sensiblement influencés par le chauffage à 60°-65° ou même à 100°.

Ces faits se trouvent confirmés par les recherches initiales de Korschun et Morgenroth (1902), celles de MM. Gilbert, Chabrol et Bénard.

Ces dernières recherches de M. Banti apporteraient donc une importante confirmation à l'opinion que la rate est le foyer d'élaboration principal des principes hémolysants. Elles nous font envisager qu'ils ont un mode de constitution assez complexe. Il ne s'agirait pas, en effet, simplement d'hémolysines banales (qui ne résisteraient pas au chauffage), mais semblent exiger un acte de « désintégration cellulaire », d' « autolyse » et ces caractères (propriété hémolytique, thermostabilité) les font entrer au nombre des cytohémolysines considérées aujourd'hui comme ressortissant au groupe des lipoïdes.

Il va sans dire que ce pouvoir hémolytique de la rate n'exclut pas celui qu'ont divers tissus et en premier lieu les tissus lymphoïdes et hématopoiétiques (glandes lymphatiques, moelle des os) qui jouissent des mêmes fonctions d'élaboration de cytolysines douées de propriétés identiques. Une telle manière de voir serait en contradiction avec toutes les données acquises depuis les travaux sur la genèse des hémolysines de Metchnikoff pour

qui elles se forment dans les macrophages et à fortiori ceux d'Ehrlich qui insiste sur le pouvoir d'élaboration de toutes les cellules de l'organisme.

Mais si la reprise de toutes ces expériences a donné à M. Banti les résultats favorables que nous venons d'analyser, nous ne saurions oublier qu'ils ne concordent pas avec ceux de tous les autres expérimentateurs que nous avons cités. Ces divergences laissent donc en suspens cette question de la démonstration expérimentale des propriétés du parenchyme splénique. Aussi à l'appui de notre sentiment qui est que, dans les processus qui nous occupent, la rate possède une action prépondérante, nous accorderons une grande valeur à un argument démonstratif : c'est le résultat des trois cas de splénectomie rapportés par M. Banti dans son Mémoire.

D'autres cas analogues ont été rapportés par M. Micheli en 1911 ; le cas de M. Humber datant de 1904 et analysé dans le travail de Banti semble pouvoir y être rattaché aussi. Les guérisons stables qu'elle a amenées nous semblent une démonstration absolue d'une part de la prépondérance qu'exerce la rate sur ces processus hémolytiques, et d'autre part de ce fait que la participation accessoire que l'on est en droit d'attribuer à d'autres tissus ne peut s'exagérer, même après splénectomie ; ce qui ne permet pas même de formuler l'hypothèse d'une suppléance ou d'un balancement dans ces fonctions lorsque la rate vient à être supprimée.

CHAPITRE VII

SYPHILIS ET ICTÈRE HÉMOLYTIQUE CONGÉNITAL
ÉTIOLOGIE

L'exposé qui précède concernant les notions de physiopathologie acquises sur la question des ictères hémolytiques congénitaux montre combien ces faits sont difficiles à établir et combien grande est encore leur imprécision. En outre, ils sont d'ordre général et ne vont pas au fond du problème. Dans ce chapitre nous croyons être en mesure de lui apporter une utile contribution en établissant, par des données biologiques appliquées aux cas cliniques que nous avons observés, l'étiologie d'un certain nombre de ces ictères, la plupart même à notre avis. Elle les ramène à constituer un syndrome particulier dont les causes nous semblent devoir être ramenées principalement à deux : la syphilis et la tuberculose. Mais un des traits les plus typiques de ce syndrome est sa fixité et sa transmissibilité familiale. Aussi, partageons-nous entièrement la conception de notre Maître, M. Chauffard, lorsqu'il en arrive à penser qu'à un moment donné le stigmate hématologique est fixé et se transmet indépendamment de l'hérédo-syphilis. A ce stade, l'ictère hémolytique congénital, de simple syndrome qu'il était, acquiert des droits à devenir une entité morbide particulière, mais alors aussi, on ne trouvera plus toujours dans les réactions du sujet de quoi vérifier l'existence du facteur étiologique, la syphilis,

qui a présidé à l'établissement de ces lésions transmissibles.

Ce chapitre de l'étiologie était jusqu'ici resté bien obscur et l'ictère hémolytique congénital restait une affection en quelque sorte cryptogénétique; aucun facteur étiologique n'ayant pu être invoqué à son origine. Dès 1908 cependant, M. Hayem était revenu sur la question de l'ictère infectieux chronique splénomégalique qu'il avait décrit en 1898. A cette époque, il avait eu tendance à incriminer dans le déterminisme de ce syndrome une infection à point de départ intestinal due à un germe, probablement l'entérocoque, qui avait été isolé à la suite de ponctions de la rate. Dans son Mémoire ultérieur, il apporta une modification étiologique et, comme nous avons déjà eu l'occasion de le rappeler, il incrimina l'hérédo-syphilis chez les quatre malades dont les observations sont à la base de ce travail.

Or, en les reprenant plus haut (voir chapitre précédent), nous avons vu que l'un d'eux (Obs. IV du Mémoire de M. Hayem) est un hérédo-syphilitique non douteux (chorio-rétinite spécifique). Chez deux autres, il base ce diagnostic sur l'infantilisme, seul caractère relevé chez eux, qui puisse être incriminé dans ce sens; chez un autre enfin, il relève l'existence à l'âge de 14 ans d'accès épileptiformes et une présomption de syphilis de son grand père. Ces caractères sont, on le voit, beaucoup moins démonstratifs pour les trois derniers malades, d'autant plus qu'à cette époque les éléments biologiques du diagnostic de la syphilis n'existaient pas encore. Aussi M. Chauffard avait-il conclu que M. Hayem soulevait là une hypothèse intéressante, mais qu'elle appelait un contrôle des faits ultérieurs. Ceux-ci jusqu'à ces derniers temps ont semblé lui donner tort. Elle avait, en tout cas, le défaut d'être exclusive, et cette généralisation la fit mettre très vite en doute. En effet, dans les faits rapportés jusqu'en 1912, rien n'apporte un supplément de preuves à cette hypothèse de l'origine hérédo-syphilitique de l'ictère hémolytique congénital, dans lequel rentre, nous n'avons pas besoin de le redire, l'ictère chronique splénomégalique dont nous venons de parler.

Cependant, M. E. Fournier citait en 1909, dans les *Annales des maladies vénériennes*, un cas d'ictère infectieux chronique splénomégalique, type Hayem, chez un hérédo-syphilitique non douteux, et il confirmait alors la notion de la fragilité globulaire de son malade. Nous le retrouverons, car il en a tout récemment repris l'histoire en collaboration avec M. Joltrain. Dans son important travail sur les ictères hémolytiques, Cavazza cite un fait de Guizzetti (1904) qui eut l'occasion de faire l'autopsie d'un malade atteint d'anémie grave avec subictère et splénomégalie. Il nota la sidérose du rein et attacha une valeur à une ostéite condensante du frontal, accompagnée d'épaississement de la dure-mère correspondante avec pointillé hémorragique. Il rapproche de ce fait le protocole d'autopsie d'un des parents de ce sujet étudié en 1884 par Caselli. Tous deux appartenaient à une famille dans laquelle on relevait alors l'anémie et l'ictère sur quatre générations successives.

A propos de cette étude, Guizzetti reprend l'hypothèse de l'hérédo-syphilis soulevée en 1902, par deux auteurs anglais, Bartlow et Shaw à propos de faits semblables, bien peu individualisés alors. Mais Cavazza, lui-même, à ce propos, écrit que le séro-diagnostic moderne de la syphilis permet dans de nombreux cas d'exclure cette étiologie.

En février 1913, MM. Fournier et Joltrain ont repris devant la Société Médicale des Hôpitaux, l'étude très complète d'un cas d'ictère hémolytique congénital chez un malade qui était un hérédo-syphilitique manifeste; ses antécédents, l'apparition d'ulcérations syphilitiques des jambes et leur guérison par le traitement mercuriel le prouvent surabondamment. La réaction de Wassermann fut pratiquée à plusieurs reprises : elle était nettement positive. Nous ne ferons que signaler ici que la fragilité globulaire et l'ictère ne furent que peu influencés par le traitement hydrargyrique, et cela à plusieurs reprises. Nous nous réservons de revenir sur ce point. D'ailleurs, l'intérêt qui s'attache à ce cas au point de vue qui nous occupe est tel que nous rapporterons plus loin, *in extenso,* cette observation. (Voir Obs. XVII).

Les auteurs retenant la présence nette de l'hérédo-syphilis, le parallélisme entre l'apparition de lésions ulcéreuses et les crises de déglobulisation, incriminent l'hérédo-syphilis à l'origine de cet ictère hémolytique congénital et croient devoir distinguer ce cas des ictères du type décrit par M. Chauffard, pour le rapprocher de ceux qu'ont rapportés MM. Gaucher et Giroux dans la syphilis acquise.

La notion de l'hérédo-syphilis et les rapports que lui attribuaient MM. Fournier et Joltrain avec l'ictère hémolytique congénital de leur malade, étaient des faits troublants. Ils étaient très différents de ce qu'avaient montré les études antérieures sur l'ictère hémolytique congénital où toute relation avec la syphilis semblait précaire. Aussi, en présence d'un tel fait, était-il légitime de penser à la coexistence de deux hérédités indépendantes : l'état hémolytique et l'hérédo-syphilis. C'est ce qu'a exprimé M. Chauffard, en rappelant en outre, que le seul cas connu d'ictère hémolytique par hérédo-syphilis est celui de MM. Sablé et Darrel où il s'agit d'anémie acquise hémolytique à tendance ictérique et qui guérit par le traitement. (Obs. XVIII).

Dans le courant de cette année, pendant notre internat dans son service, M. Chauffard a bien voulu nous associer à ses travaux à ce sujet et nous avons été assez heureux pour pouvoir observer un certain nombre de semblables malades. Ces recherches ont été exposées par M. Chauffard au cours de son enseignement et dans un travail paru dans les *Annales de Médecine*. Nous les rapportons ici dans leurs détails, et nous croyons qu'elles sont de nature à élucider cette question de l'étiologie des ictères hémolytiques congénitaux et à permettre de formuler une conception pathogénique basée sur les faits que nous avons observés, ou ceux dont nous avons provoqué l'apparition.

Nous tenons aussi à signaler une intéressante observation de MM. Oulmont et Boidin où il s'agit d'ictère hémolytique acquis chez une femme syphilitique, mais que certains caractères cliniques rapprochent des modalités de l'ictère congénital (Obs. VII).

Le premier cas qu'il nous fut donné d'observer concerne un jeune homme (Obs. IX) envoyé dans le service de la clinique pour un ictère chronique congénital. Ce malade présentait une inégalité pupillaire avec abolition du réflexe à la lumière, du côté correspondant à la pupille la plus large. En outre, il présentait des troubles subjectifs. Examiné aux Quinze-Vingts, on ne lui trouve aucune lésion du fond de l'œil et M. Valude conclut chez lui à la valeur des caractères qu'il présentait comme stigmates d'hérédo-syphilis. Une ponction lombaire ramena un liquide clair, sans forte tension, non albumineux et dont la lymphocytose mesurée à la cellule de Nageotte était normale. Elle fut d'ailleurs mal supportée, comme c'est souvent le cas chez les syphilitiques. L'examen du sang complétait l'étude de cet ictère sans décoloration des matières, ni cholurie, il s'agissait d'un ictère hémolytique congénital, d'ailleurs familial, car son père et un oncle du côté paternel étaient également jaunes.

La réaction de Wassermann, faite dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, se montrait positive.

En présence de ces faits, nous nous sommes cru autorisés à lui faire une injection intraveineuse de Néo-Salvarsan de 0 gr. 40 et à la suite, sans phénomènes cliniques d'intolérance, nous avons vu l'ictère devenir plus foncé, la résistance globulaire minima passer de 0,58 à 0,64, le nombre des hématies baisser légèrement.

Après de nouvelles injections de Néo-Salvarsan, le malade partit à la campagne où il ressentit une amélioration qu'il attribue à un traitement ferrugineux, que nous avions institué, mais de retour à Paris, soumis à des fatigues professionnelles, il revint nous voir en novembre dernier. Son ictère n'avait subi aucune atténuation et sa fragilité globulaire, influencée vraisemblablement par le surmenage récent, s'était accru, lors de cet examen (H^1 à 0,68).

Ce fait en lui-même n'était pas très démonstratif, mais il va fournir un appoint cependant à l'étude d'une série de cas que nous avons observés à la même époque.

Une jeune fille de 17 ans, amenée dans le service par M. Flandin, chef de clinique, nous fournit l'occasion d'étudier un nouveau cas d'ictère hémolytique congénital. Il datait de la naissance, et l'élément familial était représenté par un ictère également congénital dont était atteint le père de cette jeune malade

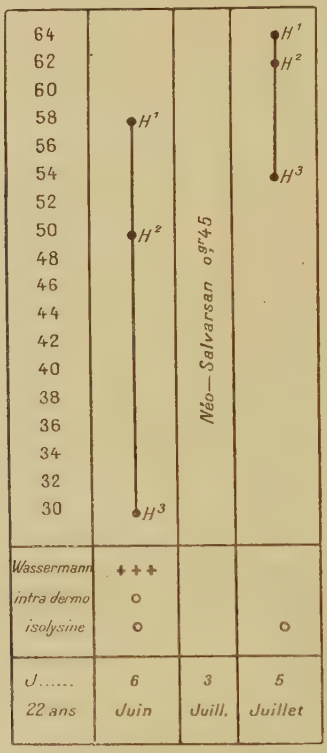

Fig. 1 (Obs. IX). — Schéma des réactions biologiques, avant et après l'injection de Néo-Salvarsan.

et aussi sa sœur jumelle. Par contre, une plus jeune sœur, ni la mère, ni les grands parents ou oncles et tantes de la malade n'étaient atteints d'ictère. Les caractéristiques cliniques étaient nettes : ictère cutané et conjonctival léger, subissant des poussées d'aggravation liées aux fatigues, aux émotions, crises douloureuses épigastriques avec gonflement spléno-hépatique,

pas de crises vésiculaires nettes. Selles colorées, urines fortement urobilinuriques, pas d'hypercholestérinémie. Le foie avait ses dimensions normales ; la rate très grosse et dure était perceptible et ballottait dans l'hypochondre gauche.

Au point de vue hématologique, la fragilité globulaire était nette (H^1 à 0,62) accompagnant une légère anémie ; dans le sérum, ni autolysines ni isolysines. C'était donc là un cas typique d'ictère hémolytique congénital et familial. Mais ce qui donnait, dès l'abord, un gros intérêt à cette malade, c'est l'existence d'une ulcération de la jambe droite mesurant 6 cm. 3 sur 4 cm. 5, d'aspect sanieux, datant de deux mois, siégeant à la face interne de la jambe droite, un peu au-dessus de la malléole interne et ayant, depuis le début, résisté à tous les traitements et pansements dont elle avait été l'objet. L'aspect objectif était celui d'une syphilide ulcéro-gommeuse, et la réaction de Wassermann, pratiquée dans le sérum de la malade, se montra fortement positive.

Les déterminations syphilitiques cutanées justifiaient un traitement spécifique intensif. La préférence fut accordée au Néo-Salvarsan, et une injection intraveineuse de 0 gr. 20 fut faite au niveau du pli du coude par la méthode des solutions concentrées de Ravaut. La malade présenta alors une série de réactions importantes à étudier dans le détail. La température s'éleva à 37°8, et la malade éprouva une vive crise douloureuse. La rate se montra augmentée de volume, mais surtout elle fut le siège d'une tension douloureuse, et, à la palpation, elle était beaucoup plus dure. La région vésiculaire était également douloureuse. L'ictère devint notablement plus foncé, en même temps que la malade se sentait plus fatiguée. Les urines aussi étaient plus colorées et on put, passagèrement, y déceler la présence de pigments biliaires par la réaction de Gmelin. L'étude hématologique fut conduite parallèlement et permit d'observer que si la courbe de résistance globulaire restait la même (H^1 à 0,60), d'une façon précoce dans le sérum était apparue une isolysine décelable par la méthode directe dès le 14 octobre. Ces phénomènes bruyants furent suivis d'une accalmie. La crise dou-

loureuse s'apaisa vers le 18 octobre, la rate moins tendue reprit le volume qu'elle avait auparavant. La fragilité globulaire fut retrouvée à 0,62, et l'isolysine avait disparu du sérum.

Ajoutons que l'ictère diminua d'intensité et que les urines reprirent leurs caractères antérieurs et leur couleur orangée. Enfin, localement, la lésion spécifique diminua d'abord de profondeur, le fond reprit un aspect rouge meilleur et bourgeonnant et la surface de la lésion diminua. L'injection de Néo-Sal-

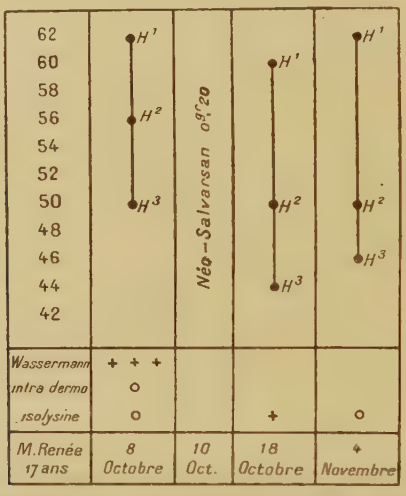

Fig. 2 (Obs. XI). — Schéma des réactions biologiques, avant et après l'injection de Néo-Salvarsan.

varsan fut renouvelée très prudemment (0 gr. 20) 27 jours après et cela sans provoquer de nouvelle réaction. Localement, aux pansements secs, on substitua un pansement à la poudre de Néo-Salvarsan qui, mal toléré, fut lui-même remplacé par un emplâtre de Vigo. L'ulcération continua à rétrocéder et, vers le 15 novembre, elle était presque totalement cicatrisée.

Les réactions cliniques et biologiques avaient été nettement liées à l'injection de Néo-Salvarsan et leur intensité avait rappelé à M. Chauffard un fait dont il nous avait entretenu et qu'il avait pu observer en 1912 dans son service. Nous aurons l'occasion de le rappeler plus loin avec des détails; bornons-nous ici à

signaler qu'il s'agissait, chez un jeune homme atteint d'ictère hémolytique congénital, d'une réaction hypersplénique véritablement colossale accompagnée d'une augmentation considérable de la fragilité globulaire et d'apparition dans le sérum d'une isolysine. Il y avait là une similitude presque complète, on le voit, entre ces derniers faits et ceux que nous avions vus chez notre petite hérédo-syphilitique, ictérique congénitale. Or, chez elle la cause déterminante avait été une injection de Néo-Salvarsan; dans l'autre cas, c'était une intradermo-réaction à la tuberculine qui était à l'origine des accidents; d'ailleurs on en trouvait la preuve dans l'intensité des phénomènes locaux déterminés par la tuberculine. Par contre, chez notre petite malade, l'intradermo-réaction à la tuberculine, qui fut négative, n'amena aucune réaction particulière.

Ne fallait-il pas regarder ces phénomènes réactionnels comme des manifestations présentant un caractère de spécificité et demander au Néo-Salvarsan d'être une épreuve servant en quelque sorte de pierre de touche pour établir l'étiologie de certains de ces cas d'ictère hémolytique congénital ?

L'occasion de le vérifier s'offrit heureusement bientôt à nous, et cela dans des conditions particulièrement favorables. En effet, grâce à l'obligeance de notre collègue Flandin, nous avons pu provoquer les mêmes effets et en étudier les modalités, précisément chez le père et la sœur jumelle de notre jeune malade. En même temps, il nous fut donné d'examiner une plus jeune sœur, cette dernière normale, non ictérique.

Le père (Obs. X, M... père), âgé de 50 ans, est tout à fait affirmatif sur le fait qu'il n'a jamais contracté la syphilis. Il est ictérique avec très grosse rate, foie non hypertrophié. L'ictère date, chez lui aussi, de la naissance ; mais il est dans sa famille la première personne chez qui on le retrouve. Ni ses parents, ni ses frères et sœurs n'en ont présenté à un degré quelconque. C'est un subictère, cutané et conjonctival, acholurique (urines orangées urobiliniques) avec conservation de la coloration normale des selles. Il a éprouvé à de nombreuses reprises des

crises abdominales douloureuses avec tension dans l'hypochondre gauche. Sa rate est alors douloureuse au point qu'il la sent, pesante, dans l'abdomen. Il a vu ses crises être accompagnées de décoloration totale des fèces, qui, après séjour à l'air, prenaient la teinte rose caractéristique de la présence de l'urobilinogène. D'ailleurs, ce fait se présente à notre observation, car, sous l'influence de la fatigue du voyage, il ébaucha une crise douloureuse avec décoloration des matières et hypercoloration des urines, sans que cependant on y ait décelé autre chose qu'une urobilinurie abondante. Il avait d'ailleurs, peu de jours avant son arrivée, ressenti une poussée semblable, liée d'une façon nette par sa brusquerie d'apparition à l'émotion ressentie à propos de la maladie de sa fille.

Chez le père, nous ne trouvons, comme antécédent suspect de syphilis, qu'une plaie de jambe torpide guérie par des applications de sublimé, mais ces détails rétrospectifs manquent de précision. Par contre, la réaction de Wassermann était franchement positive, cela avec quatre antigènes différents. En outre, l'intradermo-réaction à la tuberculine resta négative et ne détermina aucune réaction morbide chez lui.

L'examen hématologique ayant été fait et confirmant le diagnostic d'ictère hémolytique congénital, après que le malade eut été mis quelques jours au repos, une injection intraveineuse de 0 gr. 30 de Néo-Salvarsan fut faite au pli du coude. Il n'y eut pas, dans ce cas, de réaction thermique, mais la rate présenta un certain degré de tension, les urines se montrèrent troubles et plus hautes en couleur et dans le sang, s'il n'y avait pas d'isolysines, nous pûmes cependant constater l'augmentation manifeste de la fragilité globulaire, l'hémolyse commençant à 0,68 au lieu de 0,64 pour se terminer II^2 à II^3 à 60 et 52 au lieu de 0,60 et 0,50.

La seconde sœur jumelle (Marguerite M...), 17 ans (Obs. XII) vint rejoindre à la même époque dans le service, sa sœur Renée (Obs. XI) dont nous venons de détailler l'histoire. Entre ces deux sœurs, la ressemblance physique était frappante et la

dernière venue présentait un ictère, en tous points analogue à celui que nous avions étudié chez sa sœur. Même teinte jaune claire de la peau et des muqueuses, même ictère acholurique avec urobilinurie et coloration des matières. Poussées douloureuses analogues avec recrudescence de l'ictère et douleurs spléniques à l'occasion de fatigues, d'émotions. Même formule sanguine enfin, fragilité globulaire augmentée H^1 à 0, 64 chez Marguerite, à 0,62 chez Renée, présence d'hématies granuleuses et

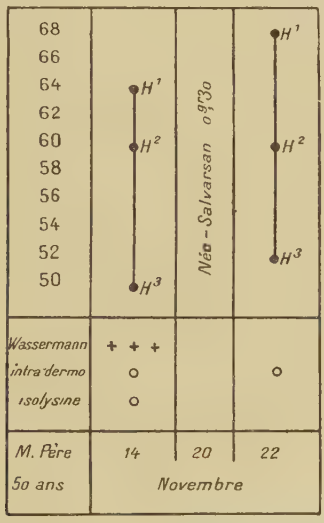

Fig. 3 (Obs. X). — Schéma des réactions biologiques avant et après injection de Néo-Salvarsan.

même absence de tout pouvoir hémolytique du sérum sanguin.

Par contre, on ne peut retrouver chez elle aucun antécédent net de syphilis et elle est, ainsi que sa sœur, remarquable par l'absence de stigmates, à part une légère inégalité pupillaire. Elles se ressemblent encore cependant sur ce point commun que leur croissance est retardée ; âgées de 17 ans, l'une n'est pas encore réglée, l'autre l'est seulement depuis 4 ou 5 mois. Enfin, chez cette dernière (Marguerite), la réaction de Wassermann s'est montrée, légèrement il est vrai, mais nettement positive. Ajoutons que l'intradermo-réaction à la tuberculine s'est, comme

pour sa sœur, montrée négative et ne s'est accompagnée d'aucune manifestation pathologique. Nous avons groupé dans le schéma ci-dessous l'ensemble des réactions biologiques présentées par le père et ses trois filles.

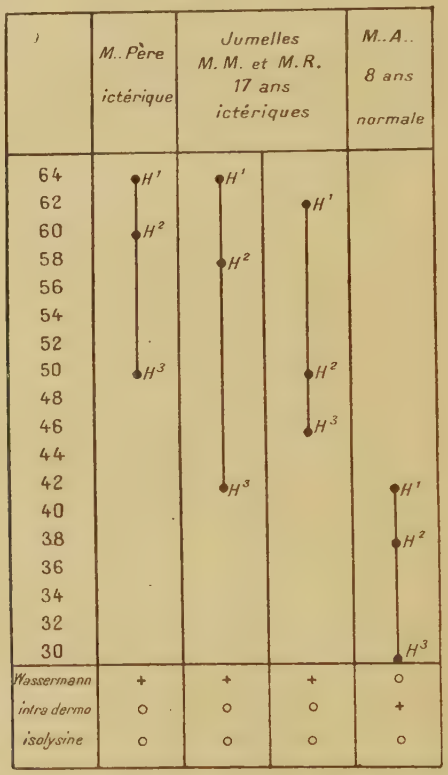

Fig. 4 (Obs. X à XIII). — Une famille d'ictériques hémolytiques congénitaux. Schéma des réactions biologiques à l'entrée dans le Service.

L'occasion s'offrait donc à nous dans des circonstances idéales, de répéter ce que nous avions fait chez la sœur jumelle.

Après quelques jours de repos, nous avons pratiqué chez elle une même injection intraveineuse de 0 gr. 30 de Néo-Salvarsan, le 18 novembre. Le 19, elle ne ressent aucun trouble ; c'est seulement dans la nuit qu'elle est prise de malaises et quand nous a voyon s, le 20 au matin, la température est à 40°, la peau est

chaude, moite et la malade éprouve dans le côté gauche une sensation de tension dont le siège est précisé en palpant la rate qui est dure et tendue. L'ictère a augmenté d'intensité, les urines sont plus foncées. Le jour même, nous examinons le sang, nous voyons que la résistance globulaire est diminuée. L'hémolyse débute à 0,68 au lieu de 0,64 et nous retrouvons dans son sérum une isolysine active avec un échantillon de globules témoins, inactive par le procédé classique avec deux autres témoins normaux; mais l'un de ces témoins hémolyse aussi en employant le procédé récemment décrit par MM. Widal et Weissenbach.

Les jours suivants, l'ictère reste plus foncé mais les phénomènes réactionnels décroissent progressivement. L'isolysine disparaît du sérum et la fragilité globulaire reste encore élevée H^1 68, H^2 et H^3 à 62 et 50.

Enfin, à cet ensemble de cas observés sur trois des membres d'une même famille, s'opposent les résultats que nous a donnés l'examen de la plus jeune sœur, Andrée M.. 8 ans (Obs. XIII) qui n'est pas et n'a jamais été ictérique. Elle n'a ni grosse rate, ni urines particulièrement colorées. Les caractères de son sang sont normaux. La résistance globulaire débute chez elle à 0,42 = H^1 et se continue à H^2 à 0,38 et H^3 à 0,30. Pas de pouvoir hémolytique du sérum sanguin. Le Wassermann est négatif chez elle; par contre, l'intradermo-réaction à la tuberculine est nettement positive, ce qui s'explique par la notion d'une tuberculose chez la mère ayant surtout évolué à la naissance de cette enfant et qui continue à progresser. Chez cette enfant non ictérique, contrairement à ce que nous venons de rapporter chez ses sœurs atteintes d'ictère, l'injection intraveineuse de Néo-Salvarsan à la même dose de 0 gr. 30 n'a amené aucun phénomène et a été absolument bien tolérée.

Tels sont les faits; nous sommes d'avis avec notre maître, M. Chauffard qu'ils sont passibles d'une interprétation qui est de nature à éclairer la pathogénie de certains cas d'ictères hémolytiques congénitaux. La démonstration en sera plus évidente

quand nous aurons repris dans ses détails l'étude de ce malade qui présenta une si violente réaction à la suite de l'injection de tuberculine. Son observation (Obs. XIV) est rapportée *in extenso* à la suite de ce travail ; nous résumerons donc suffisamment son histoire clinique antérieure en signalant qu'il s'agissait d'un cas d'ictère hémolytique congénital observé chez un

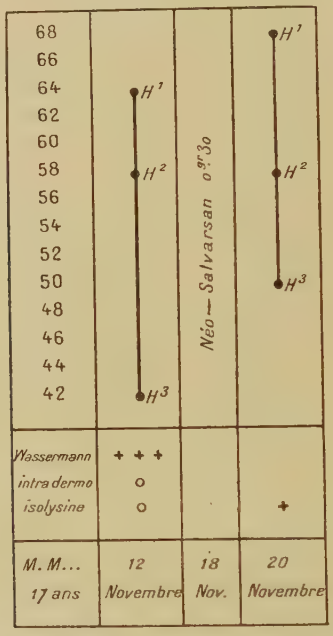

Fig 5 (Obs. XIII). — Réaction analogue chez une sœur jumelle, après une injection médicamenteuse.

homme âgé alors de 20 ans, entré dans le service pour un ictère compliqué de douleurs dans le côté gauche. Il était porteur d'une grosse rate, d'un foie de dimensions normales. La résistance globulaire montrait : H^1 à 0,64, H^2 et H^3 à 0,60 et 0,56. Pas de pouvoir hémolytique du sérum. La réaction de Wassermann était négative, et quelques jours après l'entrée, une intradermo-réaction à la tuberculine lui fut faite au lieu d'élection (région deltoïdienne) à la dose de 1 goutte de tuberculine à 1/1000e de l'Institut Pasteur. A la suite de cette intradermo-réac-

tion se développèrent d'une part des phénomènes locaux, d'autre part des phénomènes d'ordre hématologique. Les premiers consistèrent en fièvre (38°2 le soir), tuméfaction inflammatoire locale, œdème violacé livide, s'étendant sur une zone circulaire de 7 centimètres de diamètre, accompagnée d'adénopathie similaire siégeant dans les ganglions axillaires et bientôt suivie

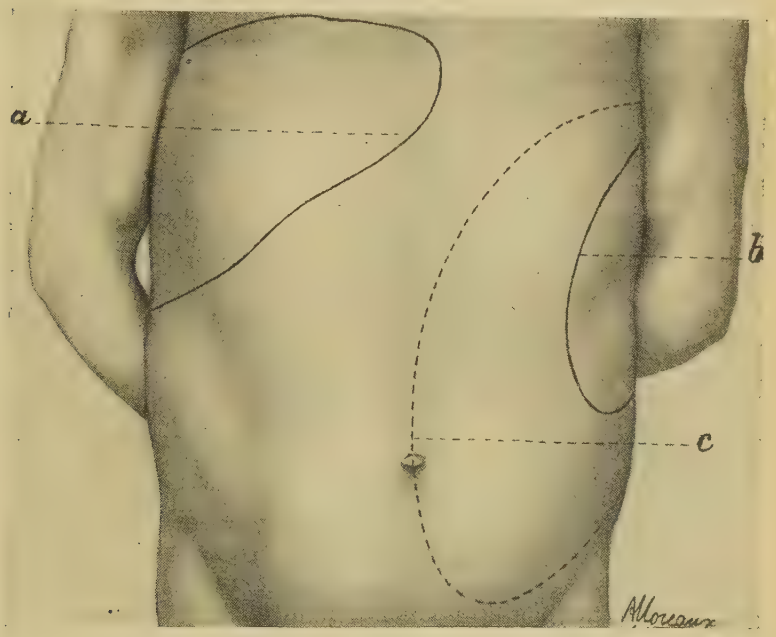

Fig. 6 (Obs. XIV). — Projection des diagrammes de la rate avant et pendant la crise d'hypersplénie

d'une adénopathie inguinale manifeste, quoique plus discrète. En même temps, la température reste élevée. Mais surtout, la rate passe brusquement du jour de l'injection au lendemain matin de 16 × 21 centimètres à 32 × 21, c'est-à-dire qu'elle double de volume, devient douloureuse et tendue au point de faire redouter une rupture; l'ictère est plus franc et s'accompagne de cholurie vraie et de selles brunes et foncées. L'examen du sang montra une modification de la fragilité globulaire

qui de 0,64 où l'hémolyse débutait auparavant, passa en 24 heures, à 0,76 H^2 et H^3 se plaçant à 0,68 et 0,60. Il s'agit donc de chiffres exprimant une fragilité exceptionnelle.

Les urines le surlendemain, bien que ne contenant pas de globules rouges, présentaient une teinte rosée. En même temps, dans le sérum, on décelait une isolysine par le procédé classique. Il y avait absence d'autolysines, absence aussi du phénomène de

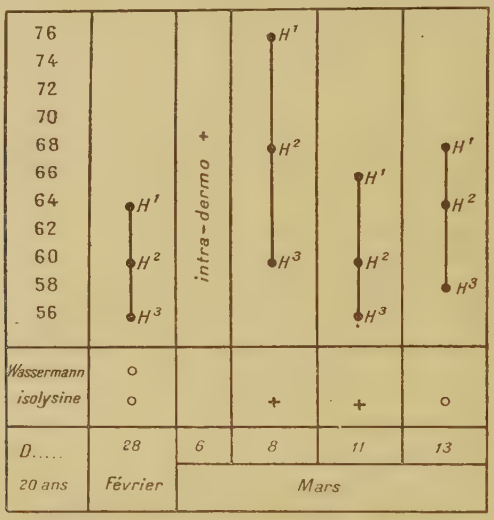

Fig. 7 (Obs. XIV). — Schéma des réactions biologiques liées à l'intradermo-réaction à la tuberculine.

Donath et Landsteiner. L'évolution de ces phénomènes fut rapide et favorable. On prescrivit du chlorure de calcium et des enveloppements chauds de la région splénique. La douleur, puis la tuméfaction splénique diminuèrent; l'isolysine disparut du sérum et la fragilité globulaire débuta à 0,68.

Ce curieux épisode fut enregistré par M. Chauffard qui le considéra alors comme un fait d'attente et nous croyons avec lui, que les cas ultérieurement étudiés sous sa direction en éclaircissent la signification.

L'intradermo-réaction a été systématiquement pratiquée chez les sujets dont nous avons rapporté l'histoire dans les pages

qui précèdent; elle n'a apporté chez eux aucune modification clinique et aucun trouble humoral appréciable.

Au contraire chez d'autres sujets, nous avons vu survenir une réaction clinique qui reproduisait à l'état d'ébauche celle dont nous venons de donner la description. C'est ainsi qu'un de nos malades (Obs. XV), indépendamment d'une hypersplénie douloureuse, avec recrudescence de l'ictère et de l'urobilinurie,

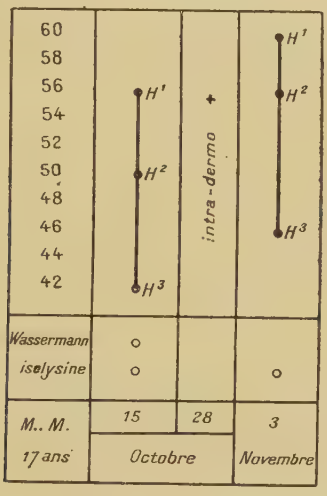

Fig. 8 (Obs. XV). — Réaction biologique avant et après intradermo-réaction a la tuberculine.

nous montra une courbe de fragilité globulaire dans laquelle l'hémolyse initiale passait de 0,56 à 0,60. Localement, l'intradermo-réaction fut très intense, papulo-croûteuse avec légère tendance nécrotique. Un autre (Obs. XVI) présenta les mêmes réactions cliniques et hématologiques et chez lui une isolysine décelée peu de temps auparavant se maintint et disparut en même temps que ces divers phénomènes. La résistance débutant à 66 pour finir à 54, diminua après l'intradermo-réaction. Elle débutait à 68 et se terminait à 64. Elle était donc un peu remontée comme seuil d'apparition, en même temps qu'elle s'était en quelque sorte tassée, condensée entre deux limites

très voisines. Quelques jours après, la fragilité était moindre : H^1 à 60, H^2 à 58, H^3 à 56.

En outre, l'enquête étiologique et l'examen somatique du malade apportait, dans ces cas, plus que des présomptions de tuberculose. Chez le premier, l'auscultation montrait une légère dissemblance du murmure vésiculaire en faveur du sommet droit et la radioscopie permettait de soupçonner l'existence d'adénopathie trachéo-bronchique discrète. Chez le second, nous

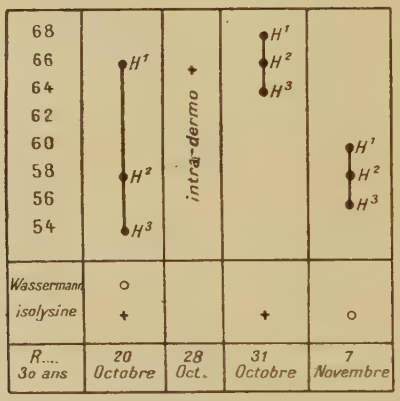

Fig. 9 (Obs. XVI). — Modifications analogues à celles du cas précédent après intra-dermo-réaction à la tuberculine.

retrouvions, dans les antécédents, une pleurésie et l'ictère, bien que se présentant avec tous les caractères du type congénital, avait seulement fait son apparition lors de sa convalescence à l'âge de 15 ans. Quand nous l'avons examiné, il présentait en outre des signes d'infiltration du sommet gauche caractérisés par de la submatité, et à l'auscultation, une respiration rude et soufflante, en avant, sous la clavicule.

L'histoire clinique de ce malade présentait un autre point intéressant : la notion d'une syphilis acquise contractée à l'âge de 20 ans, dûment diagnostiquée et soignée, laissant, à l'heure actuelle, un Wassermann nettement positif, et cela sans que la syphilis ait, en quoi que ce soit, modifié chez lui l'ictère qu'il présentait depuis 5 ans déjà.

On trouvera à la fin de ce travail le détail des observations auxquelles nous venons de faire allusion ; nous avons tenu à schématiser ici ces cas pour insister seulement sur les faits biologiques que nous avons observés. Il nous semble injustifié de les considérer comme des réactions d'ordre banal, et il est impossible de ne pas être frappé de la systématisation qu'elles ont présentée. Il ne nous paraît pas qu'elles puissent être interprétées dans le sens d'introduction d'une substance nocive dont les effets se manifestent sur un ensemble d'organes ou de tissus en état méiopragique : en l'espèce, les globules rouges et les organes hématopoïétiques, surtout la rate.

Une semblable manière de voir n'expliquerait pas pourquoi certains sujets réagissent au Néo-Salvarsan, l'intradermo-réaction à la tuberculine, étant pour eux inoffensive; d'autres inversement étant influencés par l'intradermo-réaction tuberculinique et indifférents au Salvarsan.

La simple intolérance au médicament ne s'appliquerait pas à la tuberculine d'un usage si courant et habituellement inoffensif; d'ailleurs les manifestations cliniques par lesquelles elle peut se traduire ne sont pas de l'ordre de celles que nous avons observées. Le même raisonnement s'applique au Néo-Salvarsan dont les accidents d'intolérance se retrouvent et souvent s'exagèrent par des injections successives, ce qui n'est pas le cas chez ceux de nos malades qui ont été réinjectés; en outre, nous n'avons pas observé les troubles digestifs qui sont si habituellement de mise en pareil cas.

Au contraire, l'analogie est très grande, ainsi que M. Chauffard l'a remarqué avec les faits de réactivation locale des lésions spécifiques obtenues par la tuberculine et par le Néo-Salvarsan. Les faits de ce genre ont été étudiés dans des publications récentes, notamment dans une revue de M. Milian sur la réaction d'Herxheimer et dans un article de MM. Jeanselme et P. Jacquet qui montrent l'exacerbation ou la réviviscence passagère de lésions spécifiques sous l'influence d'un traitement. Ces manifestations y sont précisément comparées aux effets de l'injection tuberculinique

sur le lupus comme elles l'avaient été déjà par Julius Baum et Kalb. Ces faits rapprochent donc une fois de plus ces deux processus. Ils agiraient donc d'une façon analogue : mais dans le premier cas, l'intervention médicamenteuse aurait pour effet de mettre en liberté les poisons des corps microbiens détruits (tréponème) ; dans le second, le virus lui-même aurait une électivité particulière au niveau des organes atteints.

Chez ceux de nos malades où l'examen apportait une présomption ou une certitude de syphilis, l'épreuve du Néo-Salvarsan traduisait la souffrance de la rate et du tissu sanguin; là où nous suspections la tuberculose, l'organisme sollicité par l'indermo-réaction à la tuberculine montrait une réaction localisée au niveau des mêmes organes. Mais, fait capital, quand nous inversions ces procédés d'étude (tuberculine chez les premiers, Néo-Salvarsan chez les autres) nous n'avons observé aucune atteinte cliniquement ou biologiquement décelable.

Ainsi donc, ces manifestations sont de nature à incriminer tantôt la syphilis, tantôt la tuberculose à l'origine de nombreux cas d'ictère hémolytique congénital. C'est un rapprochement de plus à établir entre ces deux infections, toutes deux enclines, aux réitérations, aux poussées, aux manifestations tendant à la chronicité.

Ces recherches, en nous montrant la participation très active de la rate aux processus dont l'apparition a été ainsi provoquée, fournissent un argument de plus à la théorie de la nature splénique des lésions qui sont à l'origine de l'ictère hémolytique congénital.

Tous ces faits que M. Chauffard a exposés, dans des Leçons récentes, l'ont amené à se demander suivant quelles modalités se réalisait la transmission héréditaire de l'ictère hémolytique congénital. La fixité des signes qui caractérisent ce syndrome, lui fait penser qu'il s'agit là d'un stigmate susceptible à la longue de se transmettre sans qu'il soit alors possible de retrouver chez le porteur de traces de la syphilis héréditaire originelle. Toutes lésions spécifiques faisant défaut, le Wasser-

mann lui-même pourra « rester en route ». Ainsi s'effectuerait la dissociation de l'ictère hémolytique congénital d'avec la syphilis causale et nous retombons ainsi sur l'affection cryptogénétique, telle qu'elle se présentait aux recherches dès les premiers travaux, en 1907, sur la question.

Dans ceux de nos faits où l'ictère hémolytique était familial, c'est à la syphilis que nous avons dû les rapporter et non à la tuberculose. C'est encore la syphilis que nous retrouvons chez le père, dans une famille d'ictériques étudiés par MM. Cade et Chalier et à propos de laquelle ils ont soulevé la question des rapports de la cholémie familiale avec l'ictère hémolytique en la tranchant dans le sens de l'affirmative. Y aurait-il là un élément de différenciation : la syphilis étant seule capable, à l'exclusion de la tuberculose, de réaliser une lésion susceptible de transmissibilité familiale? C'est là une hypothèse que des recherches ultérieures pourront seules permettre de confirmer ou d'infirmer.

Cette transmissibilité de l'ictère hémolytique congénital des parents aux enfants soulève une autre question. Il n'est pas admissible que l'élément actif qui y préside soit l'hématie. Le globule rouge n'est, chez l'adulte, qu'un organite dépourvu de noyau, une cellule ayant perdu son autonomie pour s'adapter à un rôle physiologique défini : celui de convoyeur d'oxygène de l'organisme. Ici encore, il faudra donc faire intervenir les organes hématopoïétiques, et, au premier chef, la rate. C'est elle qui subit le premier choc dans les assauts que détermine, dans de tels organismes, l'intradermo-réaction à la tuberculine ou l'injection arsénicale intraveineuse. C'est elle encore qui joue le rôle essentiel dans la production des hématies granuleuses en agissant par l'intermédiaire de la moelle osseuse dont la participation doit être également soulignée.

Ajoutons enfin que ces états semblent être le fait d'une infection syphilitique ou tuberculeuse atténuée et que c'est là l'occasion de rappeler l'analogie de nombreux processus conditionnés par ces deux facteurs.

L'anémie légère syphilitique secondaire ou pré-tuberculeuse ne se comparent-elles pas? De même les ictères par rétention, plus souvent syphilitiques que tuberculeux ne présentent-ils pas tout une gamme de faits qui méritent d'être rapprochés, de même enfin les anémies graves liées à ces deux infections. Nos constatations sur les ictères hémolytiques congénitaux et leur étiologie ajoutent un fait de plus à ce parallélisme dans les manifestations morbides de la série hématologique ou biliaire. Elles sont une des conséquences que peuvent réaliser ces infections atténuées et, pour reprendre une comparaison de M. Chauffard, méritent d'être rapprochées de l'histoire et de l'étiologie du rétrécissement mitral pur congénital comme elles, lié dans la majorité des cas, à un processus tuberculeux ou hérédo-syphilitique.

CHAPITRE VIII

SYPHILIS ET ICTÈRE HÉMOLYTIQUE CONGÉNITAL CONSIDÉRATIONS THÉRAPEUTIQUES.

Il semblerait que les notions qui précèdent sur la nature des ictères hémolytiques congénitaux dussent nous conduire à leur opposer une thérapeutique étiologique et à en attendre un résultat moins décevant que celui des essais antérieurs. Il n'en est malheureusement rien, et toutes les méthodes de traitement spécifique n'ont apporté à nos malades aucune modification dans leur état, en tant qu'ictériques congénitaux. Nous avons guéri les lésions nettement spécifiques chez ceux qui en présentaient. Récemment même, par des injections de Néo-Salvarsan, nous avons vu disparaître la réaction de Wassermann chez deux de nos malades (Obs. XI et XII) sans que l'ictère en soit modifié. Cette particularité, en apparence banale, mérite d'être retenue comme un argument permettant d'interpréter ces réactions de Wassermann comme démonstratives pour le diagnostic de la syphilis chez ces malades.

Certains (le malade de MM. Fournier et Joltrain (Obs. XVII), en ont tiré un bénéfice au point de vue de leur santé générale, mais chez aucun l'ictère n'a été modifié, pas plus que l'hypertrophie splénique ou les caractères hématologiques.

Force est donc de se rejeter sur les médications symptomatiques : le chlorure de calcium qui aurait une action, bien douteuse, croyons-nous, sur la fragilité, ou la cholestérine qui, entre

les mains de MM. Oulmont et Boidin, a diminué momentanément la fragilité.

M. Widal a très justement montré le grand service qu'on peut attendre de la médication ferrugineuse, qui vient aider à la réparation sanguine, lors des poussées de déglobulisation et nos malades s'en sont bien trouvés, mais ce n'est là qu'un très utile palliatif. Enfin, reste la question d'une thérapeutique pathogénique qui s'adresserait à la rate. On peut l'attaquer par des moyens physiques ou par la chirurgie.

En premier lieu, la radiothérapie splénique proposée l'an dernier par MM. Parisot et Heully a donné à ces auteurs des résultats intéressants. Mais pour que ces recherches puissent être poursuivies, il eut été très utile de trouver dans leur travail la dose des rayons employés, leur degré de filtration et la durée de l'irradiation.

Nous croyons, avec M. Chauffard, que ces premiers résultats sont une très bonne indication, mais pour persévérer dans cette voie, il faut reprendre patiemment la question, suivre parallèlement chez les malades l'état du sang et celui de la rate, jusqu'à ce qu'on ait établi les doses utiles (doses histolytiques) et précisé les doses à éviter. Il faut, en effet, rester en deçà des doses dangereuses par leurs effets massifs, et craindre aussi peut-être les doses trop faibles susceptibles d'entraîner des crises d'hypersplénie (doses histo-excitantes).

Ce sont là une série de points dont nous avons entrepris l'étude.

Reste enfin en dernière ressource, la splénectomie. Dans des faits analogues, en Italie notamment et à Vienne (ceux de M. Humber, de M. Banti et de M. Micheli), elle a fait disparaître l'anémie, l'ictère et la fragilité. Mais il s'agit de cas moins nettement classés que ceux qui nous occupent, et il ne serait peut-être pas sans danger de les assimiler totalement les uns aux autres. C'est là en définitive un grave conseil à donner aux malades et la prudence nous indique, malgré qu'une telle thérapeutique nous apparaisse comme rationnelle, à réserver encore cette question. Une thèse récente, de M. Calvet, est consacrée d'ailleurs à l'étude de ce sujet.

CHAPITRE IX

SYPHILIS ET ICTÈRES HÉMOLYSINIQUES

La notion de l'existence des ictères hémolysiniques fut pour la première fois envisagée dans un travail de MM. Chauffard et Troisier (1908). Ces auteurs montraient tout le parti qu'on pouvait tirer en clinique en appliquant à la pathologie les données antérieurement établies sur cette question.

Celles-ci doivent être rattachées aux recherches purement expérimentales d'Ehrlich et Morgenroth, en Allemagne, de Delezenne, en France. Camus et Pagniez étudièrent les propriétés du sérum et des hématies de l'homme, mais leurs recherches furent limitées à des travaux analogues et ils n'en tirèrent aucune application pour des faits pathologiques donnés.

Le Mémoire du 10 juillet 1908 à la Société Médicale des Hôpitaux est intitulé par MM. Chauffard et Troisier : *Contribution à l'étude des hémolysines dans leurs rapports avec les anémies graves.*

Ces auteurs fournirent, dans cette étude, la preuve de la nature sanguine de certaines anémies et de certains ictères par la mise en évidence dans le sérum de ces malades d'une hémolysine et dénommèrent ces cas : anémies ou ictères hémolysiniques.

Ils montraient tout l'intérêt qu'il y avait à étudier comparativement le pouvoir hémolytique du sérum sanguin et les différentes réactions cliniques et hématologiques que l'on rencontre

dans certains ictères et dans certaines anémies. En particulier, ils insistèrent sur l'étude comparée de la résistance globulaire et du pouvoir hémolytique du sérum. Il y a là deux ordres de constatations hématologiques qui s'opposent par plusieurs caractères. Jean Troisier les a signalées dans sa thèse et nous les trouvons rassemblées dans le rapport de MM. Guillain et Troisier au Congrès de Lyon (1911).

Ce sont, et en premier lieu, la fragilité globulaire constatée dans l'ictère hémolytique, absente dans l'ictère hémolysinique. Inversement le pouvoir hémolytique du sérum fait le plus habituellement défaut dans le premier cas, est manifeste dans le second.

Dans l'ictère hémolytique (congénital), il y a microcythémie ; le diamètre moyen des hématies est au contraire augmenté dans l'ictère hémolysinique.

L'augmentation du nombre des hématies granuleuses est constante dans l'ictère hémolytique congénital (10 à 15 p. 100) ; elle est nulle ou minime dans l'ictère hémolysinique (2 à 5 p. 100).

Dans l'ictère hémolysinique, on n'observe pas d'auto-agglutination des hématies. Ce caractère se voit, au contraire dans la variété acquise de l'ictère hémolytique.

Enfin, cliniquement, les ictères hémolytiques sont continus et paroxystiques ; l'ictère lié à l'hémolysinémie est plus habituellement un subictère transitoire urobilinurique. Celui-ci complique en général une anémie grave. Nous avons vu au contraire, dans les chapitres qui précèdent, que l'anémie des ictères par fragilité globulaire était d'ordinaire modérée.

Cette opposition mérite d'être comparée à celle que, dès 1907, M. Widal et ses élèves établissaient entre l'ictère hémolytique acquis et l'hémoglobinurie paroxystique essentielle. Ici encore, les différences tenaient à la nature sérique de la cause de la fragilité, mais il faut bien spécifier qu'il existe entre les anémies hémolysiniques, avec ou sans ictère, et l'hémoglobinurie paroxystique essentielle des différences également notables : dans ce dernier cas, en effet, M. Widal a bien montré qu'il pouvait s'agir, non d'une sensibilisatrice mise en liberté dans le

sérum, mais au contraire d'une action paralysante de l'antisensibilisatrice.

D'ailleurs, pour en revenir à l'ictère hémolysinique, MM. Guillain et Troisier font observer que ces oppositions schématiques sont un peu artificielles. Ils tiennent à signaler au surplus que si ces différences existent, elles peuvent aussi faire défaut, et ils en trouvent l'explication dans l'interprétation pathogénique de ces divers syndromes.

En effet, si nous nous reportons aux travaux que ces auteurs ont consacrés à l'étude des épanchements sanguins dans les séreuses, en particulier de l'hémothorax traumatique, nous voyons qu'ils concluent que, chez l'homme, il faut considérer les hématies fragiles comme des hématies ayant fixé des hémolysines. Ces faits sont notamment établis grâce aux expériences de sensibilisation artificielle des hématies (J. Troisier). Dès lors, la fragilité globulaire et l'hémolysinémie ne sont plus deux processus différents, mais deux étapes différentes qui se réalisent dans le sang. La première en date est l'apparition d'hémolysines, la seconde la fixation de ces hémolysines sur les hématies. C'est cette fixation qui est la cause de la fragilité. Chacun de ces deux états a sa répercussion sur les autres éléments du sang et nous rendent compte de la microcythémie, de l'auto-agglutination des hématies, qui varient comme nous l'avons vu dans un cas et dans l'autre.

Tous ces faits sont en concordance avec les travaux purement expérimentaux auxquels nous avons fait allusion plus haut. Mais, malgré l'importance considérable qu'il faut attribuer à la notion d'unité en matière de processus d'hémolyse, nous tenons à rappeler que les diverses manifestations de ces processus gardent une certaine fixité. A côté de faits de passage qui prennent une valeur doctrinale importante, nous ne pouvons négliger les cas où c'est l'hémolysinémie qui reste le facteur constant, comme nous avons vu, dans les chapitres qui précèdent, la fixité des caractères cliniques et hématologiques des ictères par fragilité globulaire.

Entre ces divers ordres de faits, nous rapporterons des éléments de transition et nous y ajouterons des constatations personnelles, mais nous pensons que l'hématologie n'aurait rien à gagner à confondre tous ces cas et que la clinique y perdrait de récentes et précieuses acquisitions.

En même temps que cet aperçu général du domaine de l'anémie et de l'ictère hémolysinique, il faut mentionner la technique qu'il conviendra d'appliquer pour pouvoir être en mesure d'affirmer la présence des hémolysines dans les sérums à examiner.

C'est à celle que J. Troisier a décrite dans sa thèse que nous nous sommes adressé pour l'étude de nos malades.

Elle consiste à recueillir aseptiquement le sang des malades par ponction veineuse dans un tube stérile. Après coagulation, on décolle le caillot, on décante le sérum à la pipette, on le centrifuge. On met une quantité donnée de ce sérum en présence de globules rouges. Aux doses habituelles de X à XV gouttes, nous avons, dans nos déterminations, pratiquées avec J. Troisier, préféré une dose plus considérable de XXX gouttes. On les additionne d'une goutte de globules humains. Ces globules ont eux-mêmes été recueillis par ponction ou piqûre du doigt, dans une solution salée isotonique au sérum sanguin ou dans une solution oxalatée et chlorurée qui rend le sang incoagulable. Les globules sont centrifugés et on décante l'eau de lavage. Il est indispensable d'enlever aussi complètement que possible cette eau salée de lavage. Autrefois, on opérait sur une solution de globules rouges à 5 p. 100 en eau physiologique. On a bien montré depuis que cette solution chlorurée constituait une cause d'erreur qu'il convient d'éviter. On prélève ensuite dans le tube qui les contient, une goutte de ces globules humains normaux sans les diluer dans l'eau salée, et on l'ajoute au sérum à examiner. On recherche ainsi les isolysines. Pour les autolysines, les globules additionnés au sérum sont ceux du malade lui-même, traités de la même façon.

Un procédé plus rapide permet d'obtenir en peu de temps un rendement meilleur en sérum. Il consiste à pratiquer au labo-

ratoire la ponction veineuse. Le sang recueilli dans les tubes est immédiatement centrifugé, avant qu'il ne se coagule. Il se forme un caillot jaune que l'on décolle, on centrifuge à nouveau et on décante le sérum.

Ces tubes sont mis à l'étuve à 37° et au bout d'un quart d'heure, on lit le premier résultat. Pour cela, on les centrifuge et on regarde si le sérum a été teinté par les globules dissous, sinon il reste clair et les globules forment au fond un culot après centrifugation. On remet le tout à l'étuve après mélange par agitation et on lit les résultats au bout d'une demi-heure, et au bout de deux heures. Passé ce délai, une hémolyse doit être tenue pour très suspecte, et pratiquement nous n'avons tenu compte que des résultats obtenus en une demi-heure.

Il convient, quand on constate l'hémolyse, de s'assurer qu'elle dépend bien d'une sensibilisatrice hémolytique. Pour cela, on fera les épreuves classiques d'inactivation du sérum par chauffage à 56°, de réactivation par addition de sérum frais humain ou de sérum de cobaye. Cette dernière épreuve pourra manquer. On réussira plus souvent la sensibilisation artificielle d'hématies humaines normales par contact une demi-heure à 37° d'une goutte de globules normaux lavés avec le sérum suspect inactivé. Par addition de complément frais (de cobaye), on verra l'hémolyse se produire et manquer dans les tubes témoins. Dans les expériences portant sur le sérum du malade non chauffé, une cause d'erreur pourra tenir à l'insuffisance de la teneur complémentaire de ce sérum (Jousset et Paraskevopoulos).

On pourra enfin compléter l'étude de cette isolysine par les résultats que donnera le sérum du malade avec les globules des espèces animales, surtout cobaye et lapin.

Un examen complet comportera une épreuve destinée à montrer s'il ne s'agit pas d'absence dans le sérum de l'antisensibilisatrice normale ou de son insuffisance. On recherche pour cela l'action sur le mélange : sérum humain + globules humains, d'un sérum de lapin antihumain préparé.

Enfin, on fera sur le sérum à examiner additionné de ses

propres globules, l'épreuve de Donath et Landsteiner (exposition du mélange à 0° pendant 1/2 heure, à l'étuve à 37° ensuite). Dans les cas d'isolysines, l'hémolyse ne se produit pas; dans le cas d'autolysine, il y a hémolyse à 37°, mais elle n'est modifiée en rien par l'exposition préalable à 0°.

Il était utile, en effet, de préciser ces notions de technique, car les conclusions des nombreux auteurs qui ont consacré leurs efforts à cette question sont difficiles à comparer les unes aux autres. Les proportions de sérum et de globules, la durée de la recherche ou de l'exposition à l'étuve, le fait que le sérum et surtout les globules rouges étaient employés plus ou moins fraîchement et en dilution plus ou moins étendue dans l'eau physiologique, sont autant de facteurs de nature à modifier les résultats.

Sans vouloir reprendre dans le détail l'historique de la question, nous voyons que Landsteiner et Leiner trouvent de nombreux sérums isohémolysants chez des enfants après avoir mis les mélanges pendant 2 heures à l'étuve et 20 heures à la glacière.

Dans un travail qui nous intéresse tout particulièrement, puisqu'il a trait au pouvoir hémolytique du sérum chez les syphilitiques, nous voyons que Fontana et Pollio (en 1906) sur 20 sérums examinés trouvent l'isohémolyse dans un cas seulement. Cependant leur technique expose à des erreurs : ils diluent les globules rouges qu'ils emploient, et laissent les mélanges de 6 à 24 heures à l'étuve.

Ils rapportent que Nagelschmidt n'a trouvé aucune activité hémolytique propre au sérum des syphilitiques par comparaison avec des sérums normaux.

Au contraire, un autre auteur, Pergola, avait noté la très grande fréquence du pouvoir isolytique du sérum des syphilitiques et il oppose cette isolysinémie fréquente à l'augmentation de la résistance des hématies aux sérums d'animaux qu'il a observée chez la plupart des mêmes sujets syphilitiques.

La nécessité d'une technique précise et applicable aux faits

pathologiques se fait d'autant plus sentir qu'on considère aujourd'hui que l'action des hémolysines n'est que l'exagération d'un processus physiologique. Elles rentrent ainsi dans la loi énoncée par C. Bernard qui veut que les phénomènes morbides ne soient que l'exacerbation de l'état normal. Avec de nombreux auteurs, nous considérons que la destruction physiologique des hématies s'opère par l'intermédiaire de la rate. Les substances qu'elle secrète pour cette fonction peuvent, sous des influences pathologiques, devenir plus abondantes et décelables dans le sang à nos moyens d'investigation. Telle est l'idée que nous nous faisons de la nature des hémolysines; on voit qu'il s'agit seulement de différences de degré; aussi est-il nécessaire de fixer dans quelques limites d'expérience, il faut se cantonner pour être en droit d'incriminer dans le déterminisme des faits pathologiques le pouvoir hémolytique du sérum.

Nous ajouterons un détail pratique; il vient à l'appui de faits que nous avons observés au cours de nos examens et auxquels tous les expérimentateurs se sont heurtés : il est fréquent, en effet, de voir que divers échantillons d'hématies normales en apparence ne donnent pas toujours les mêmes résultats quand on les met en présence d'un sérum dont le pouvoir hémolytique a été dûment vérifié. Aussi Jean Troisier nous a-t-il donné le conseil de pratiquer toujours nos recherches avec des globules rouges dont nous avions éprouvé les qualités à l'égard des sérums. Or, c'est seulement par une longue pratique que l'on peut vérifier ces qualités. Nous avons en effet pu constater avec J. Troisier que la recherche des propriétés des globules rouges, en particulier l'épreuve de la résistance osmotique, ne fournit pas l'explication de ces diverses manières d'être à l'égard de l'hémolyse par les sérums.

Il conviendra donc de rechercher l'isohémolyse d'un sérum donné, non avec des globules rouges pris au hasard, mais avec ceux d'un sujet dont on aura vérifié le mode d'action. Cette particularité sera plus rigoureusement observée encore quand il s'agira de faire en série l'étude du sérum d'un malade, car des

résultats obtenus avec des échantillons d'hématies de provenances diverses exposeraient à des erreurs notables.

Récemment MM. Widal, et Weissenbach ont proposé une modification de technique. On sait que certains sérums qui semblent non hémolytiques par le procédé direct le deviennent si on leur ajoute du complément : il semble donc qu'ici l'hémolysinémie est masquée par le faible pouvoir complémentaire du sérum. La méthode dont nous parlons ici met à l'abri de cette cause d'erreur, mais elle a surtout pour but de mettre en évidence un pouvoir isohémolysant du sérum qui est masqué par la coexistence, dans ce même sérum, de substances qui s'opposent à l'hémolyse.

Les auteurs utilisent pour cela, dans leur technique, la possibilité de fixer les hémolysines d'un sérum donné sur des globules rouges normaux lavés.

Dans un premier temps, ils mettent en présence le sérum à examiner et des globules rouges humains normaux lavés, dans les proportions de I goutte pour 20.

Ils disposent des tubes-témoins contenant un sérum normal connu et du sérum physiologique. Après une demi-heure d'étuve à 37° les hématies ont fixé l'hémolysine. On les sépare du sérum par centrifugation et décantation, et, après lavage, on additionne de XV gouttes d'eau physiologique et V gouttes de complément frais de cobaye. Après une demi-heure d'étuve, à 37°, on lit les résultats.

Une importante statistique annexée au Mémoire de MM. Widal et Weissenbach montrent que, dans certains cas, ils ont pu mettre en évidence une hémolysine qui, par le procédé direct, aurait passé inaperçue.

Dans nos recherches, nous avons eu recours à cette ingénieuse modification de technique. Comme on pourra le vérifier, en se reportant aux observations, on verra qu'elle nous a donné des résultats parallèles à ceux de la méthode directe, mais nous ne doutons pas qu'en poursuivant cette recherche, elle nous fournisse par la suite d'utiles éléments de diagnostic dans certains cas.

Telles sont les précautions dont il convient de s'entourer pour être en droit d'affirmer dans un sérum la présence d'une hémolysine active.

Quelle est maintenant la valeur qu'il faut lui accorder dans le déterminisme des phénomènes morbides présentés par les malades? Dès le début, elle a été mise en doute et M. M. Labbé, a soulevé l'importante question de savoir si, dans ces troubles sanguins, l'hémolysine n'était pas l'effet et non la cause. On sait, en effet, que des destructions sanguines sont susceptibles de faire apparaître dans le sérum des anticorps. L'étude des épanchements traumatiques le démontre. Nous en trouvons une autre preuve par analogie dans le pouvoir hémolytique des sérums préparés, c'est-à-dire des sérums d'animaux auxquels on a injecté des globules d'une espèce différente, tels que ceux qui sont employés dans les recherches de fixation du complément.

Mais il s'agit ici, on le voit, d'hématies de différentes espèces. Quoi qu'il en soit, l'objection a sa valeur et il n'est pas niable qu'elle ne comporte une part de vérité.

Mais si la genèse d'hémolysines par destruction globulaire est une réalité indéniable, s'ensuit-il que d'autres facteurs ne puissent provoquer l'apparition dans le sérum d'un pouvoir hémolytique? Nous pensons, au contraire, que c'est la seule explication qui convienne à nombre de cas dont nous rapportons ici plusieurs exemples.

Roth (de Zurich) conclut de l'étude d'un cas d'ictère hémolysinique syphilitique que le pouvoir hémolytique ne doit pas être rapporté à la présence d'hémolysines, mais à celles de modifications structurales des globules rouges.

Pourtant, il est impossible de négliger les faits d'ictère ou d'anémie avec hémolysines libres dans le sérum quand on voit quels liens étroits unissent ces syndromes aux ictères hémolytiques par fragilité globulaire.

Dans ce dernier cas nous croyons légitime d'accorder une valeur à l'hyporésistance des hématies, dans l'autre nous irions refuser de prendre en considération les anticorps lytiques libres

dans le sérum? Si l'on veut se rappeler quels rapports intimes unissent l'hémolysinémie et la fragilité globulaire, étapes différentes d'un même processus, une semblable distinction apparaîtra comme injustifiée.

Il y a plus : si on admet l'apparition toujours secondaire de l'hémolysine dans les déglobulisations, elle doit se montrer tardive et survivre à la poussée aiguë. Comment expliquer alors ces faits d'hypersplénie que nous avons rapportés plus haut à propos de l'ictère hémolytique congénital où la crise splénique spontanée ou provoquée par une injection intraveineuse de Néo-Salvarsan (Obs. XVI et XI) ou par l'intradermo-réaction à la tuberculine (Obs. XIV) s'est accompagnée de l'apparition précoce et immédiate d'une lysine dans le sérum.

En même temps, l'anémie des malades augmentait et la fragilité globulaire devenait plus marquée. N'est-il pas légitime de subordonner l'anémie à l'hémolysine? Celle-ci disparaissait aussi vite qu'elle était venue, la résistance globulaire restait au contraire diminuée. Tous ces faits viennent consolider la notion de la valeur clinique des hémolysines. La pathogénie que nous adoptons permet d'interpréter l'ordre des phénomènes :

Sous une influence morbide, il se produit une véritable sécrétion en excès des lysines par la rate et celles-ci, suivant l'expression de M. Chauffard, débordant en quelque sorte les limites de l'organe, deviennent décelables dans le sang. Cette sécrétion exagérée cessant, la lysine disparaît du sérum et nous pouvons la trouver encore, fixée sur les hématies comme le prouve la fragilité globulaire. Le terme d'hypersplénie convient donc bien à ces poussées qui témoignent d'un hyperfonctionnement de la rate.

Enfin, dans l'étiologie des divers syndromes hématologiques (anémies et ictères par fragilité globulaire ou par hémolysinémie), nous trouvons des éléments de rapprochement qui viennent encore affirmer l'existence des hémolysines comme facteurs de ces syndromes. On sait, en effet, que le paludisme, les streptococcies ont été relevés comme causes de ces divers

syndromes; la tuberculose doit également y figurer. En ce qui nous intéresse dans ce travail, nous trouvons sous la dépendance de la syphilis des ictères avec hémolysinémie de types divers. Un cas est en tous points superposable aux ictères hémolytiques syphilitiques secondaires (Obs. XXI). Un autre présente de grandes analogies avec les ictères hémolytiques du type congénital et familial (Obs. XX).

D'autres sont assez superposables aux faits de transition entre les ictères hémolytiques acquis et congénitaux (Obs. XIX, XXII et XXIII). Certains enfin montrent l'association de la fragilité globulaire avec le pouvoir hémolytique du sérum. C'est ce qui ressort de diverses observations où ces deux facteurs hématologiques coexistaient : tels les faits étudiés pour la première fois par M. Chauffard avec MM. J. Troisier et L. Girard. Dans ce travail, on a pu étudier comparativement les propriétés du sérum sanguin chez la mère et chez l'enfant. Un des faits que nous rapportons ici (Obs. XIX) nous a permis de suivre avec J. Troisier également cette évolution.

Au récent congrès de Wiesbaden, Lüdke a rapporté des faits analogues. Il a vu chez des ictériques-hémolytiques, se produire des crises ictéro-anémiques avec exagération de la fragilité globulaire, apparition d'isolysines dans le sérum d'une façon constante et trois fois des antolysines. Il a observé aussi l'hémoglobinurie.

Expérimentalement, par saignées et injections aux animaux de leur propre sang hémolysé, il a produit des antolysines. De plus, les extraits de rate de ces animaux jouissent de propriétés hémolytiques même à l'égard d'hématies d'animaux d'espèces différentes.

Enfin, sur le terrain pathogénique, rappelons que la rate nous paraît devoir occuper ici encore la première place. Nous trouvons une preuve de cette « splénomégalie hémolysante » dans les poussées hypertrophiques dont la rate est le siège lors des paroxysmes de la maladie.

Au point de vue clinique, nous nous proposons de rappeler

ici les diverses modalités sous lesquelles l'ictère hémolysinique a été observé et de noter les acquisitions qu'on peut mettre sur le compte de la syphilis dans ses rapports avec l'hémolysinémie.

Nous rappellerons pour mémoire les recherches d'isolysine, d'autolysine, dans le sérum des syphilitiques remontant à une époque où l'idée d'en faire les facteurs de divers processus pathologiques n'était pas encore venue.

Suivant les techniques employées, des observateurs avaient conclu, comme Nagelschmidt, à l'absence de pouvoir hémolytique spécifique, ou inversement, comme Pergola, à la grande fréquence de l'isolysine dans le sérum des syphilitiques.

Fontana et Pollio, dont nous avons rapporté plus haut le travail, ont noté, sur 20 cas de syphilis, une seule fois une trace légère d'autolyse avec le sérum d'un malade atteint de syphilides papuleuses diffuses. Mais ils ne tirent de ce fait aucune conclusion. Leur technique d'ailleurs était de celles que nous ne regardons pas comme rigoureuses.

Le premier cas d'ictère hémolysinique syphilitique nous paraît être celui de MM. Gaucher et Giroux. L'Observation IV de leur Mémoire à l'Académie de Médecine concerne un cas non douteux d'ictère syphilitique avec isolysines et autolysines. Nous le rapportons ici *in extenso* (Voir Obs. XXI). Il s'agissait d'une malade en pleine syphilis secondaire, l'ictère coexistait chez elle avec une roséole maculeuse, des syphilides papulo-hypertrophiques sur les grandes lèvres, érosives à la vulve et à l'anus. Il n'y avait aucun autre facteur dans les antécédents susceptible d'expliquer l'ictère; il était apparu en même temps que l'explosion syphilitique secondaire, la malade n'ayant subi aucun traitement spécifique qu'on puisse incriminer.

Les caractéristiques cliniques de cet ictère le montrent léger, urobilinurique, très faiblement cholurique. Les matières fécales restent colorées. Le foie est normal et n'est pas sensible. La rate est modérément hypertrophiée. Il n'y a pas de troubles digestifs.

De l'examen du sang, nous retiendrons l'urobilinémie abondante, l'anémie légère, mais surtout l'étude de la résistance globulaire qui est normale, le taux des hématies granuleuses élevé (8 à 10 p. 100), enfin les résultats de la recherche du pouvoir hémolytique du sérum.

Les auteurs ont constaté, en effet, l'existence d'autolysine après 1/4 d'heure à l'étuve à 37°; dans les mêmes conditions, ils ont montré la présence d'une isolysine. Ils ont ensuite recherché et trouvé les caractères des sensibilisatrices.

L'épreuve de Donath et Landsteiner n'a modifié en rien les conditions de l'hémolyse. Au bout d'un mois, ces propriétés isohémolysantes du sérum avaient disparu.

Les caractéristiques cliniques se superposent trait pour trait à ce que nous apprend l'étude des ictères hémolytiques secondaires dans la syphilis.

Chez une hérédo-syphilitique, nous avons trouvé dans l'observation inédite d'une malade examinée par J. Troisier l'occasion de noter les éléments symptomatiques et de vérifier, grâce à l'obligeance de J. Troisier, les caractères hématologiques.

Il s'agit chez elle d'un ictère qui n'a pas été, à vrai dire, congénital (Voir Obs. XX). Un état anémique s'accompagne d'iritis, de paroxysmes vésiculaires suivis d'ictère sans décoloration des fèces. On note ensuite une ulcération jambière suspecte. Après vingt ans d'accalmie, l'anémie reparaît, s'aggrave, se complique d'hémorragie rétinienne et de cécité unilatérale; l'ictère est reparu et varie avec les poussées d'hypersplénie.

A l'examen, on note un état anémique intense avec ictère urobilinique, sans bilirubinurie. Le foie est volumineux, mais surtout la rate est très grosse. Les matières sont toujours colorées. L'examen du sang montre une anémie grave avec hématies nucléées et myélocytose. La résistance globulaire est normale. Mais dans le sérum, on décèle une isolysine puissante qui présente les caractères des sensibilisatrices. L'autolysine faisait défaut.

Le Wassermann était nettement positif. Le père de la malade

était mort tabétique. Il s'agit d'une très belle observation d'anémie pernicieuse ou plus exactement d'ictère hémolysinique hérédo-syphilitique à type d'anémie pernicieuse. Elle a d'ailleurs fait l'objet d'une récente publication de J. Troisier dans le *Progrès médical*.

La troisième de nos observations (Voir Obs. XIX) concerne une malade atteinte, cette fois, d'un ictère rigoureusement congénital. Dans ses antécédents, nous retrouvons l'ictère congénital familial chez son grand père paternel, son père, ses oncles et tantes du côté paternel. La syphilis nous paraît devoir être incriminée, car le Wassermann est nettement positif ; la malade a présenté un ulcère de jambe d'allure torpide que le traitement spécifique a rapidement amélioré ; enfin chez elle, une première grossesse s'est terminée par l'expulsion d'un fœtus mort, une seconde grossesse, au contraire, s'est bien terminée et nous nous croyons en droit de penser qu'elle a bénéficié en cela du traitement spécifique auquel elle a été soumise dans le service.

En ce qui concerne l'histoire de son ictère, nous le voyons soumis à des variations liées aux fatigues, aux émotions, aux maladies. Elle a présenté à plusieurs reprises des crises douloureuses abdominales à prédominance hépatique et même à type vésiculaire. Les matières sont toujours restées colorées ; dans les urines, on trouve seulement de l'urobiline. Ce sont cliniquement les caractères de l'ictère congénital, tels que nous sommes habitués à les rencontrer dans l'ictère hémolytique. Le foie est normal, la rate est, au contraire, nettement hypertrophiée. Mais les signes tirés de l'examen du sang viennent individualiser cet ictère hémolysinique. Quand nous voyons la malade, elle présente une anémie plus marquée qu'il n'est ordinaire de le voir dans l'ictère hémolytique congénital. La part est difficile à faire ici de ce qui revient à la grossesse ou à la spécificité manifestant son activité par l'ulcère de jambe. Mais surtout l'examen de la résistance globulaire l'a montrée constamment augmentée. A s'en tenir à ce premier examen, on aurait pu croire à un ictère biliaire, mais l'étude des propriétés du sérum

a fait découvrir chez cette malade l'existence d'une isolysine libre dont l'activité s'est montrée constante à des examens multiples.

Chez notre malade, cette association de l'hyperrésistance globulaire à l'hémolysihémie avait été déjà vue par : MM. Jules Renault et P. P. Lévy, ainsi que par M. Weill et Dufourt et MM. Troisier et Guy Laroche. Dans une étude récente consacrée au cas qui nous occupe, faite en collaboration avec J. Troisier, nous avons opposé non seulement l'hyperrésistance mais encore la cholestérinémie et la macrocythémie aux trois caractères inverses qu'on observe dans l'ictère hémolytique.

La numération des hématies a montré des chiffres presque toujours inférieurs à 3 millions avec une diminution également marquée du taux de l'hémoglobine. L'amélioration s'est surtout montrée à la fin de la grossesse et l'accouchement a été normal. On a retrouvé ensuite les propriétés hémolytiques du sérum et nous avons pu constater la manière d'être des globules rouges de l'enfant à l'égard du sérum maternel. Après une phase de quelques jours où l'hémolyse s'est montrée avec les hématies du cordon ombilical, puis avec celles de l'enfant, nous l'avons vue diminuer dans des proportions si considérables que nous sommes en droit de croire à sa prochaine disparition comme dans un autre fait mentionné antérieurement, de MM. Chauffard, Troisier et Girard (1).

Le cas de la malade de MM. Sauvage et Vincent que nous rapportons plus loin (Voir Obs. XXII) est également très intéressant.

La syphilis s'y affirme par l'existence, chez cette femme de 27 ans, d'une leucomélanodermie cervicale, d'une réaction de Wassermann, à la fois positive dans le sang de la malade et celui de son mari, enfin par l'interruption d'une grossesse peu avant son terme et l'expulsion d'un fœtus mort et macéré avec gros placenta œdématié. Dans les antécédents de la malade, on

(1) Nous avons d'ailleurs développé cette question avec J. Troisier dans le travail auquel nous faisons allusion plus haut.

retrouve à deux reprises des poussées d'ictère avec douleurs hépatiques. L'ictère apparu une troisième fois au 6e mois de la grossesse est encore précédé de phénomènes douloureux analogues avec irradiations à l'épaule droite. Cet ictère est marqué, les urines sont foncées couleur acajou : elles ne contiennent que passagèrement au début, des pigments biliaires, puis l'urobilinurie seule persiste. Les matières fécales, hypercolorées au début, restent toujours foncées. Le foie n'est pas augmenté de volume. Il n'est pas fait mention de la rate. Au début, la vésicule biliaire semble tuméfiée ; elle est très douloureuse à la pression. La sensibilité persiste pendant deux mois, surtout épigastrique.

La phase aiguë du début fait bientôt place à une poussée d'anémie intense à type pernicieux comme le prouve l'examen du sang (anémie dite plastique avec réaction myéloïde = hématies nucléées et myélocytes).

Nous y retrouvons nombre des manifestations cliniques que l'on est habitué d'observer en pareil cas : céphalée et adynamie, vertiges, troubles visuels consistant en amblyopie et photophobie (à l'ophtalmoscope, hémorragies minimes péripapillaires). Enfin, œdèmes blancs des malléoles et douleurs articulaires, souffles anémiques dans les vaisseaux du cou et crises dyspnéiques surtout nocturnes.

Après une amélioration liée peut-être à un traitement arsénical par le cacodylate de soude, l'anémie subit une nouvelle poussée qui aboutit à l'expulsion du contenu de l'utérus (fœtus macéré et gros placenta).

L'amélioration est alors surprenante : en 6 jours, le taux des globules rouges remonte de 1 million 150 000 à 3 millions, mais elle reste stationnaire pendant 10 mois avant de s'acheminer vers une guérison plus complète.

Telle est, résumée aussi brièvement que possible, l'observation clinique de cette malade. Elle soulève par elle seule une série de questions touchant le mécanisme des anémies de la grossesse.

Son évolution prouve l'influence exercée par l'ovule fécondé sur l'organisme maternel, et le caractère nettement syphilitique du produit de conception appuie l'hypothèse de la nature syphilitique de l'anémie aggravée à l'occasion de la grossesse, comme le cas précédent nous en fournit un autre exemple.

Il semble que le tréponème ait trouvé dans l'œuf des conditions d'exaltation de virulence, et que celle-ci ait eu sa répercussion sur l'anémie maternelle. En présence de faits semblables, il y a donc lieu de faire une place importante à la syphilis dans les anémies pernicieuses de la grossesse. Elles seraient susceptibles de frapper aussi l'enfant comme dans le cas de Ribadeau-Dumas et Poisot.

Cette variété symptomatique du syndrome de Harvey sur laquelle insistent, à propos de ce cas, MM. Sauvage et Vincent nous semble mériter d'être retenue. L'observation qui précède (Obs. XIX) où une anémie qui s'annonçait comme grave a pu être enrayée par le traitement spécifique et permettre de mener la grossesse à bonne fin, est de nature à en souligner l'importance avec les conclusions thérapeutiques qui en découlent.

L'examen hématologique doit enfin retenir notre attention : nous passerons sur les caractères sanguins habituels de l'anémie qui ont été retrouvés ici au complet, pour insister sur divers points.

Tout d'abord, l'étude de la résistance globulaire, s'est, disent les auteurs, montrée normale à plusieurs reprises. Nous ne la trouvons mentionnée explicitement qu'une fois ; son taux est, en effet, voisin de la normale ($H^1 = 0{,}52$).

Par contre, dans le sérum, ils ont décelé l'existence d'un pouvoir hémolytique à l'égard des propres globules de la malade. Bien que les faibles prises de sang effectuées chez cette femme exsangue n'aient guère permis de multiplier les recherches sérologiques, la rapidité de l'hémolyse rend non douteuse l'existence d'une autolysine libre dans le sérum.

Au contraire, la recherche des isolysines est constamment restée négative.

Mais une autre particularité, très spéciale, a été relevée chez cette malade. En effet, les globules rouges isolés du sérum ont été hémolysés à diverses reprises par des sérums humains normaux. Or, nous savons que, bien que la résistance globulaire ait été normale, cette hémolyse peut être regardée comme superposable aux faits de sensibilisation artificielle des hématies. En effet si, dans ce dernier cas, les hématies ayant fixé expérimentalement une sensibilisatrice se montrent le plus souvent fragiles, ce n'est pas là une règle absolue et nous sommes en droit de penser qu'il s'agissait dans ce cas d'hématies sensibilisées. Enfin, nous signalerons l'existence d'une polyglobulie rouge coïncidant avec la guérison.

Au point de vue qui nous occupe, nous estimons donc que ce cas doit rentrer dans le cadre des ictères par autolysines liés à la syphilis.

Le caractère particulier des hématies de cette malade se retrouve dans une observation de Roth, d'ictère syphilitique avec autolysine à propos de laquelle cet auteur discute précisément la valeur du pouvoir hémolytique du sérum et l'interprétation qu'il convient de donner au phénomène constaté en étudiant les globules rouges.

Nous passons rapidement sur l'histoire clinique de cette malade : il s'agit d'une anémie pernicieuse grave chez une femme syphilitique, sans cause occasionnelle appréciable, compliquée d'hémorragie rétinienne, terminée par la mort. L'autopsie a montré une réaction intense de la moelle des os, une hyperplasie de la pulpe splénique, de la sidérose des reins et du foie. L'auteur n'a pas signalé de sidérose splénique. Dans le sang, pendant la vie, on avait mis en valeur l'autohémolyse *in vitro* et le phénomène de la redissolution du caillot ainsi que l'absence d'isohémolyse.

L'inactivation du sérum était réalisée après chauffage à 57°, mais dans les expériences d'autohémolyse, la réactivation paraissait rendue impossible par l'hémolyse immédiate des globules de la malade sous l'influence du sérum du cobaye.

La fragilité globulaire ne pouvait être mise en cause, la résistance des hématies s'étant montrée à peu près normale $H^1 = 0{,}50$. Et cependant, comme dans le cas précédent, les globules rouges de la malade recueillis et déplasmatisés, étaient hémolysés par 50 sérums pris au hasard; mais si ces sérums étaient chauffés à 57°, l'action hémolysante disparaissait.

Dans tous ces cas, l'influence d'un facteur lié aux globules rouges est manifeste. Des faits semblables avaient déjà sollicité l'attention des chercheurs. Ehrlich et Morgenroth, Dungern, Hirschfeld, Grafe et Graham avaient observé des particularités analogues. Ces derniers auteurs, dans une étude sur l'isolyse, ont cherché à expliquer les divergences d'opinion sur la fréquence du pouvoir hémolytique suivant les différentes statistiques.

Ils croient pouvoir les attribuer à une réceptivité présente ou absente chez les hématies employées, suivant qu'elles possèdent ou non des récepteurs au nombre de deux appropriés pour deux ambocepteurs que possèderait le sérum s'il est hémolytique. Ils rapprochent leur manière de voir des recherches de Landsteiner, de Dungern et de Hirschfeld concernant l'iso-agglutination qu'ils expliquent par l'existence dans le sérum de deux agglutinines *a* et *b* auxquelles répondent deux groupes A et B liés aux globules rouges. Certains globules qui en seraient dépourvus restent irréceptibles pour l'iso-agglutinine libre dans le sérum.

Roth ne croit pas que cette interprétation s'applique aux faits observés par lui chez sa malade, mais il croit devoir conclure que l'isohémolyse et l'autohémolyse ne sont pas sous la dépendance d'une activité propre du sérum. Pour lui, le premier facteur en date serait une « atteinte structurale primitive des érythrocytes ». En conséquence, il se refuse à considérer l'ictère hémolysinique comme une entité clinique avec le sens que lui reconnaissent MM. Chauffard et Troisier.

Il nous semble beaucoup plus logique d'interpréter ce cas comme des faits de sensibilisation globulaire, c'est-à-dire de

fixation de l'hémolysine sur les globules rouges. Nous avons vu, en effet, que la résistance globulaire n'était pas forcément abaissée du fait que ces hématies avaient fixé une sensibilisatrice. Entre les faits d'hémolysines libres dans le sérum et la sensibilisation globulaire se placent des cas intermédiaires comme celui que MM. Chauffard et Troisier ont, pour la première fois, rapporté, et celui de MM. Parisot et Heully, entre autres, où l'on voit l'hémolysinémie s'associer à la fragilité globulaire.

Il s'agit d'un syndrome hématologique séro-globulaire qu'on peut placer entre l'hémolysinémie et la fragilité. Celles-ci correspondent à deux stades différents des anticorps hématiques dans le sang. Ces deux stades, quand ils gardent une fixité constante, peuvent être opposés comme nous l'avons fait au début de ce chapitre; toutefois, dans d'autres cas, nous voyons qu'ils peuvent se combiner.

D'ailleurs, la sensibilisation globulaire est un fait contingent. Dans le cas cité plus haut de MM. Chauffard et Troisier, elle faisait défaut, de même dans un cas de Darré, rapporté par Troisier, dans sa thèse.

Il n'y a donc pas dans cette propriété en apparence particulière de l'hémolyse de certains globules rouges par des sérums étrangers un élément discordant de nature à infirmer la notion d'unité dans les processus d'hémolyse, mais au contraire un fait qui se superpose à ce que nous montre l'étude de l'hémolyse dans les épanchements sanguins.

D'ailleurs, l'apparition précoce des hémolysines au cours des crises d'hypersplénie chez les ictériques hémolytiques, telles que nous les avons étudiées, les rapports de ces hémolysines avec une anémie concomitante sont des preuves valables de l'existence de ces anticorps hématiques comme produits d'élaboration de la rate. L'augmentation de la fragilité globulaire persistant après la disparition rapide de l'isolysine chez ces mêmes malades plaide également en faveur de la sensibilisation globulaire expliquée par la fixation de l'isolysine sur les hématies.

Aux faits rapportés précédemment, il convient donc d'appliquer la même pathogénie qu'à ceux auxquels nous avons consacré cette étude, et les interprétations que leurs auteurs leur ont appliquées sont du domaine de l'hypothèse.

Ces faits viendraient à l'appui des expériences d'isohémolyse expérimentale qui, chez la chèvre, n'est pas toujours identique à elle-même, comme l'ont vue Ehrlich et Morgenroth. Tels sont les faits que nous avons pu recueillir ou rapporter touchant les ictères hémolysiniques par syphilis. Ils méritent qu'on les compare aux ictères hémolytiques d'une part et aux autres variétés cliniques ou étiologiques d'ictères hémolysiniques d'autre part.

Nous voudrions aussi rapprocher, au point de vue de l'étude de l'hérédité, les résultats de l'observation XIX de ceux qu'ont observés, dans un cas semblable, MM. Chauffard, Troisier et Girard. L'enfant de leur malade, atteinte d'ictère hémolysinique, possédait des globules rouges qui résistaient au contact du sérum maternel, alors que d'autres échantillons d'hématies humaines normales étaient hémolysées par l'isolysine contenue dans ce sérum. Il s'agissait là, suivant l'expression des auteurs, de l'existence d'une sorte d'anti-hérédité par laquelle on pouvait interpréter les faits observés.

C'est un fait analogue qu'il nous a été donné de noter, avec une légère modification toutefois.

En effet, à un premier examen pratiqué quelques heures après l'accouchement, les globules du cordon étaient hémolysés par le sérum maternel. Or, celui-ci ne contenait pas d'autolysine mais seulement une isolysine, et d'ailleurs le cordon est une dépendance de l'embryon ; le sang qu'il contient est bien le sang de l'enfant et non celui de la mère. Quelques jours plus tard, les globules de l'enfant recueillis par piqûre restaient hémolysés par le sérum de la mère; mais, à un troisième examen, ce pouvoir hémolytique du sérum de l'enfant pour les hématies de sa mère était devenu si faible, qu'on pouvait prévoir sa prompte disparition. Et pourtant, l'isolysine maternelle restait aussi active à l'égard des globules étrangers.

Nous n'avons malheureusement pas pu poursuivre plus longtemps l'étude de ce cas, mais il présente, avec le précédent, une ressemblance marquée.

Nous aborderons brièvement la comparaison avec les ictères hémolytiques avec fragilité globulaire par syphilis. Nous avons retrouvé et signalé plus haut de grandes analogies avec l'ictère acquis secondaire et avec l'ictère congénital hérédo-syphilitique. Les cas d'anémie grave seraient plutôt à rapprocher des ictères hémolytiques acquis du type Widal, dont ils partagent souvent la gravité, les récidives et rechutes comme aussi le pronostic parfois favorable.

Dans le petit nombre d'observations que nous rapportons, il y a de même des éléments de comparaison nombreux avec ce que nous a déjà appris l'étude des ictères hémolysiniques en général dont la notion est pourtant récente. Nous y retrouvons diverses variétés cliniques déjà décrites : l'ictère congénital comme chez la malade de MM. Chauffard, Jean Troisier et Girard et celui de MM. Parisot et Heully; l'anémie pernicieuse ictérique, forme clinique fréquente de l'ictère hémolysinique, comme dans les observations XVII et XVIII de la thèse de Jean Troisier.

Chez un malade, nous retrouvons aussi la polyglobulie (Voir Obs. XXII); elle est citée aussi dans un cas de Rénon et Ch. Richet fils qui lui donnent la valeur d'une réaction de défense; c'est ainsi qu'elle nous paraît aussi devoir être interprétée. Ces auteurs retrouvent le même caractère dans un cas d'hémoglobinurie paroxystique de Tixier et Troisier.

D'autres manifestations d'ordre clinique et hématologique comme l'hémoglobinurie (cas de MM. Chauffard et Vincent), ont été trouvées associées à l'ictère hémolysinique et sont certainement sous la dépendance du pouvoir hémolytique du sérum. L'hémophilie, dans un cas de MM. Achard et Saint-Girons est associée à une anémie hémolysinique chez un syphilitique, et c'est au tréponème qu'il faut rapporter ces diverses manifestations, de même que la néphrite chronique dont le malade était porteur, mais ici l'ictère n'est pas apparu.

Reste enfin la question de savoir pour quelle part l'ictère ou l'anémie hémolysinique doit être mis en cause dans les ictères et surtout dans les anémies syphilitiques.

En ce qui concerne les ictères, il faut, croyons-nous, laisser une place aux ictères par hépatite ou par rétention comme M. Castaigne en a récemment étudié des cas.

Les anémies syphilitiques se présentent cliniquement sous divers types :

1° L'anémie secondaire à type chlorotique, plus rarement à type pernicieux, comme dans un cas de Klein.

2° Les anémies graves du tertiarisme qui affectent beaucoup plus souvent le type pernicieux. Rappelons ici, sans vouloir donner l'historique de cette question que Laache (1883), puis Muller, Klein, Marcel Labé et Chailloux, plus récemment encore, Ausdereau, Roth (1910) en ont rapporté des cas.

Il est difficile, à l'heure actuelle, de se faire une idée de la fréquence plus ou moins grande, avec laquelle ces cas d'anémie rentrent dans le cadre des anémies par hémolyse et sont à rapprocher des ictères qui ont fait l'objet de ce travail, mais on voit que, cliniquement, ils se relient aux données classiques.

Plusieurs des faits que nous avons rapportés tendent à montrer que dans les anémies de la grossesse une part importante doit être faite à la syphilis.

Ces notions sont importantes à retenir, car elles comportent une sanction thérapeutique dont on peut attendre des effets très supérieurs à ce que donnent les méthodes de traitement qu'on met d'ordinaire en œuvre contre les anémies en général.

Enfin, au point de vue pathogénique, nous sommes porté à croire que le tréponème agit par sa présence et par sa virulence plutôt que d'une façon indirecte ou par ses toxines. L'association des états anémiques avec ou sans ictère aux lésions classiques de syphilis viennent à l'appui de cette manière de voir, et en ce qui a trait à l'hérédo-syphilis nous nous reporterons à une constatation de Ribadeau-Dumas et Poisot qui, chez un nourrisson hérédo-syphilitique avec anémie et myélémie, ont

pu, pendant la vie, montrer la présence du tréponème dans le sang, et, après la mort, le retrouver en grande abondance dans les viscères.

Aussi croyons-nous que, à mesure que les méthodes d'exploration se feront plus précises, elles confirmeront la nature nettement syphilitique de ces états morbides expliquée par la présence du germe dans les lésions qui sont à leur base.

Nous verrons ainsi s'opérer pour la pathologie du sang une évolution analogue à celle qui a marqué les progrès de l'étude des néphrites, des hépatites et des lésions chroniques du système nerveux.

CHAPITRE X

SYPHILIS ET HÉMOGLOBINURIE

L'hémoglobinurie et l'hémoglobinémie, qui est le plus souvent en rapport avec elle, affectent avec la syphilis des relations que certains auteurs veulent considérer comme une simple coïncidence. Mais, pour la plupart de ceux qui se sont occupés de la question, il faut, entre ces faits, instituer un lien de cause à effet.

Murri incrimine la syphilis, dans 15 cas sur 36 dans le déterminisme de l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore* dite encore hémoglobinurie paroxystique essentielle. Le traitement spécifique lui a donné quelques succès. M. Comby, chez 3 enfants, a mis en évidence l'hérédo-syphilis. Dans l'observation I de la récente thèse de Salin, nous retrouvons la syphilis acquise et les crises d'hémoglobinurie paroxystique n'apparaissent que 7 ans après. Dix ans se passent, après le chancre chez le malade de Lévy Valensi (in Th. Salin. Obs. II), avant que n'apparaissent les pissements sanglants après une phase d'ictère. Courtois-Suffit incrimine également la syphilis.

M. Comby y voit un accident para-syphilitique, mais la plupart des auteurs en font un accident syphilitique tertiaire, et à l'appui de leur opinion, on peut citer les observations du Professeur Fournier de cas d'hémoglobinurie paroxystique guérie par le traitement mercuriel. Il est difficile de trancher aujour-

d'hui ce débat, étant donnée l'ignorance où nous sommes du mode d'action par lequel le tréponème réalise les lésions qui sont à l'origine du syndrome qui nous occupe. Mais l'efficacité du traitement spécifique est, en fait, loin d'être constante.

Revenons aux faits cliniques en rappelant la très grande fréquence de l'ictère lié à l'hémoglobinurie paroxystique. C'est le plus souvent, ainsi qu'il est classique, un ictère léger, acholurique, sans décoloration des matières qui succède à la crise de déglobulisation et d'hémoglobinurie. C'est quelquefois, aussi, comme dans l'observation de Lévy-Valensi, à laquelle nous avons fait allusion plus haut un ictère qui précède l'apparition de ces crises. Sur l'existence de cet ictère, l'accord est complet aujourd'hui. Il y a quelques années, M. Hayem avait mis en doute la nature réelle de cet ictère dont il avait nié l'existence, rapportant à la méthémoglobine la teinte jaune des téguments observée à la suite de l'hémoglobinurie paroxystique. Il défendait ainsi sa conception de l'origine hépatique exclusive des pigments biliaires normaux.

Ces manifestations, hémoglobinurie et ictère, sont toutes deux liées à la destruction exagérée des globules rouges. Nous rappellerons ici les intéressantes recherches de Camus et Pagniez portant sur la nature musculaire de l'hémoglobine mise en liberté lors de la crise, par comparaison avec ce que nous apprend la pathologie animale (Lucet, *L'Hémoglobinurie du cheval*).

Mais il ne nous paraît guère possible d'étendre ces notions à l'homme. De même si les lésions rénales sont non douteuses, au cours de ces crises, comme Achard et Feuillié l'ont montré encore récemment, nous croyons, avec Salin, qu'elles sont d'ordre secondaire. De même, la destruction des hématies dans les voies d'excrétion de l'urine par osmo-nocivité constitue une cause d'erreur que les travaux de Camus et Pagniez nous ont bien fait connaître et qu'il nous faudra éviter en clinique, mais elle n'est pas un mode pathogénique s'appliquant aux faits que nous étudions ici.

Au contraire, la valeur de l'hémoglobinémie nous semble aujourd'hui hors de contestation. On sait qu'elle paraît habituellement manquer parce qu'on la recherche trop tard. Mais les examens en série de MM. Widal et Rostaine ont montré qu'elle était constatable, bien que minime : cela avant l'accès et d'une façon fugace et passagère. La disproportion entre l'hémoglobinurie et l'hémoglobinémie est évidente et prouve le rôle actif joué alors par l'épithélium rénal, rôle que l'on ne saurait assimiler à une simple filtration. Mais l'hémolyse s'effectue au niveau du torrent circulatoire; le fait est évident et antérieur en date à l'action rénale.

D'ailleurs, nous possédons, grâce au phénomène d'Ehrlich, un moyen expérimental de réaliser cette hémolyse.

L'expérience consiste à poser une ligature serrée à la racine d'un doigt chez un de ces malades et d'immerger ce doigt dans de l'eau glacée ou simplement très froide. Le sérum prélevé au niveau de ce doigt se montre laqué. Bien plus, on a pu, par ce simple moyen, réveiller une crise avec tous ses signes cliniques : frissons, malaises, douleurs lombaires, puis, après un intervalle habituel, apparition des urines classiques avec leur teinte Malaga.

La constatation de ces faits a conduit M. Widal à rechercher de quelle façon s'exerce cette propriété hémolytique. L'épreuve proposée par Donath et Landsteiner s'étant montrée positive chez tous ses malades, il en fit le critérium nécessaire de cette affection. Cette épreuve biologique (mise en contact de sérum frais du malade avec des globules humains normaux, une demi-heure d'abord à 0°, deux heures ensuite à l'étuve à 37°) suivie d'hémolyse montrait qu'il fallait rapporter au sérum la propriété hémolytique constatée.

Donath et Landsteiner l'interprétaient comme la preuve de l'existence dans le sérum d'une sensibilisatrice spécifique agissant sous l'action du froid.

De leurs travaux, en 1905, Widal et Rostaine tirèrent cette conclusion que l'hémolyse était due au défaut ou mieux à une

action paralysante du froid sur l'antisensibilisatrice, permettant alors à la sensibilisatrice hémolytique de manifester son activité. Ils appliquèrent pratiquement cette donnée à la thérapeutique et purent, avec succès, instituer une sérothérapie préventive de l'attaque d'hémoglobinurie paroxystique.

Récemment M. Widal est revenu sur cette question ; il a repris ses recherches en collaboration avec MM. Abrami et E. Brissaud et il a montré que la technique de l'épreuve de Donath et Landsteiner devait être rigoureuse pour se mettre à l'abri de multiples causes d'erreur.

Nous nous sommes un peu longuement peut-être étendu sur les points qui précèdent. Mais ils expliquent qu'après les premiers travaux sur l'ictère hémolytique congénital dus à M. Chauffard, M. Widal, étudiant les ictères hémolytiques acquis, rechercha l'état de la résistance globulaire, chez les malades atteints d'hémoglobinurie paroxystique essentielle. L'ayant trouvée normale dans les cas qu'il observa, et ayant d'autre part constaté l'absence du phénomène de Donath et Landsteiner chez les ictériques hémolytiques avec fragilité globulaire, il opposa nettement « l'hémolyse par fragilité globulaire » de ces derniers à « l'hémolyse par action plasmatique » des premiers. Chez les hémoglobinuriques, il trouva une résistance normale, tant à l'approche que dans l'intervalle des crises.

Il semblait donc exister une différence fondamentale entre ces divers processus d'hémolyse.

Mais de nouvelles observations furent publiées, montrant l'existence de fragilité globulaire soit à l'occasion de la crise, soit en dehors d'elle (cas de MM. Achard et Feuillié), de même que la présence d'hématies granuleuses (cas de MM. Chauffard et Troisier).

Le malade de MM. Achard et Feuillié est un syphilitique avéré ; l'hémoglobinurie s'est montrée chez lui sept ans après le chancre. A l'occasion d'un accès provoqué (phénomène d'Ehrlich), on a pu constater chez lui l'hémoglobinémie et la fragilité globulaire. De 0,44 avant l'accès, l'hémolyse initiale

passait à 0,50 pour être totale à 0,38 au lieu de 0,34 avant l'accès. M. Achard insiste également sur les altérations des globules blancs qu'il a observées à un degré très marqué chez ce malade.

Le second cas auquel nous faisons allusion fut publié la même année, le 30 octobre 1908 par MM. Chauffard et Troisier. Il s'agit d'un homme de 31 ans chez lequel on n'a pu trouver aucune présomption de syphilis ou d'hérédo-syphilis et que le traitement spécifique n'avait pas amélioré. Subictérique depuis 7 ans, avec quelques variations, il a, à trois reprises, présenté des crises d'hémoglobinurie; l'anémie était marquée chez lui, une cholécystostomie suspend l'ictère pendant 15 jours, puis il reparaît avec les mêmes caractères. A l'examen, on lui trouve une rate un peu hypertrophiée, un foie normal, des selles toujours colorées, des urines urobiliniques avec un peu d'albumine et à plusieurs reprises, des cylindres avec granulations hémoglobiniques. La résistance globulaire en sang total = H^1 50, H^2 46, recherchée en déplasmatisées H^1 52, H^2 46. Enfin, le tableau de l'ictère hémolytique se complète par l'existence de 12 à 14 p. 100 d'hématies granuleuses. Les auteurs n'ont pas pu faire chez ce malade l'épreuve de Donath et Landsteiner, de même que l'examen des qualités du sérum sanguin. Le syndrome hématologique et clinique de l'ictère hémolytique s'observait donc au complet chez ce malade et l'hémoglobinurie qui s'y était surajoutée, venait démontrer que l'ictère et l'hémoglobinurie sont ici des conséquences de l'hémolyse et qu'entre ces deux facteurs, il n'existe que des différences de degré.

Un autre fait rapporté par notre maître M. Chauffard avec C. Vincent dans la *Semaine Médicale*, montre chez un malade, sans antécédents particuliers, l'apparition simultanée d'un ictère et d'hémoglobinurie accompagnés de vomissements et selles bilieuses et de troubles généraux graves, le tout ayant été suivi de guérison complète. L'intérêt clinique de ce fait se double des constatations hématologiques. Chez ce malade, le phénomène de Donath et Landsteiner, l'expérience d'Ehrlich étaient négatifs,

mais la résistance globulaire était diminuée ($H^1 = 52$) et revint ensuite à la normale ($H^1 = 46$). Le sérum, pendant la crise, était laqué *in vivo*; après la crise le sérum, non laqué, permit de constater l'existence d'une isolysine présentant les caractères des sensibilisatrices, l'isoagglutination était évidente aussi. Ajoutons que les urines, lors de la crise, étaient albumineuses, urobiliniques et donnaient les réactions de l'hémoglobine dissoute. Les recherches ont montré qu'il ne s'agissait pas d'insuffisance d'anti-sensibilisatrice du sérum. Nous trouvons donc dans ce cas une isolysine libre dans le sérum; il fournit donc un très bel exemple d'hémolysinémie associée à l'ictère et à l'hémoglobinurie.

Depuis, l'observation très intéressante de Foix et Salin, celle de Lévy-Valensi sont également étudiées au triple point de vue de la résistance globulaire qui est diminuée, du pouvoir hémolytique du sérum et du phénomène de Donath et Landsteiner qui sont négatifs chez leurs malades. C'est là d'ailleurs une constatation faite avant eux par toute une série d'auteurs indiqués par Salin dans sa thèse.

En outre, à côté de la fragilité globulaire telle qu'on la recherche dans l'ictère hémolytique, Salin insiste sur l'existence d'une fragilité globulaire spéciale qu'il met en évidence par la mise au contact des globules rouges du malade avec un sérum humain normal frais, exposition une demi-heure à 0° et une heure à 37° suivie d'hémolyse nette, alors que le sérum du malade restait inactif à l'égard de globules humains témoins. C'est comme on voit, une sorte de phénomène de Donath et Landsteiner rapporté aux globules et indépendant de l'action du sérum. Mais nous devons ajouter cependant que le même mélange (sérum témoin + globules malades) porté directement à l'étuve à 37° était légèrement hémolysé.

En présence de ces faits, devons-nous les exclure du cadre de l'hémoglobinurie paroxystique essentielle ou, au contraire, n'est-il pas indiqué d'en élargir les bases, en invoquant ces notions expérimentales et biologiques?

Nous le pensons et cela pour deux raisons. La première,

d'ordre clinique, est que nous conservons ainsi à ces faits une unité en faveur de laquelle milite l'identité de leur symptomatologie. La seconde est que l'étude de ces cas nous montre l'existence de formes de passage et permet ainsi d'invoquer à nouveau, à propos de l'hémoglobinurie, l'unité première des processus d'hémolyse, masquée seulement par des divergences apparentes qui tiennent au support variable des anticorps, libres dans le plasma ou fixés sur les globules.

En effet, nous avons envisagé des cas où l'hémoglobinémie et l'hémoglobinurie pouvaient être la conséquence de l'existence d'anticorps libres dans le sérum et fixés sur les globules. Dans ce dernier cas, on met en évidence la fragilité de ces globules et les autres stigmates hématologiques des ictères hémolytiques — (hématies granuleuses, poïkilocytose et polychromatophilie, auto-agglutination des hématies dans le cas de Salin, caractères analogues dans le cas de Lévy-Valensi). Nous retrouvons ici, soit l'anémie hémolytique, soit plus souvent l'ictère dont les caractères biologiques viennent bien confirmer la nature sanguine. La notion de l'existence des hématies granuleuses est à ce point de vue, un argument de grande valeur quant à l'identité des lésions en cause dans tous ces cas. Et nous voyons aussi que se rencontrent les diverses formes cliniques, ictère passager, ictère continu intermédiaire entre l'ictère du type congénital et l'ictère acquis comme dans l'observation citée plus haut de MM. Chauffard et J. Troisier jusqu'à des formes rares, simulant l'ictère grave, comme dans le cas de MM. Widal, Lemierre, Abrami et Kindberg où il s'agit d'un cas d'ictère grave d'origine hémolytique avec hémoglobinémie et hémoglobinurie. De même, MM. Gilbert et Chabrol ont présenté un malade atteint de fragilité passagère accrue par l'épreuve d'Ehrlich, si bien qu'on pouvait, disent ces auteurs « le considérer tour à tour comme atteint d'ictère acholurique simple, d'ictère acholurique avec fragilité (ictère dit hémolytique) et d'ictère acholurique avec hémoglobinurie », quand l'élimination rénale supplée à l'élimination biliaire.

Nous en rapprocherons un cas d'Hijmans van den Bergh d'ictère hémolytique avec fragilité globulaire et crises d'hémoglobinurie.

On voit donc que l'étude du symptôme hémoglobinurie nous ramène à l'examen du sang, que dans ce cas, comme dans l'ictère hémolytique, nous constatons une hémolyse non douteuse et que, ici encore, elle est rattachable à une propriété morbide que nous trouvons liée, tantôt aux globules (fragilité par fixation d'anticorps lytiques), tantôt au sérum (présence dans le sérum d'anticorps doués des mêmes propriétés).

C'est là une conception que M. J. Troisier a défendue dans sa thèse en proposant d'étendre à la clinique les faits expérimentaux d'Ehrlich et Morgenroth, Bordet et Gengou démontrant la fixation des sensibilisatrices sur les globules rouges et leur disparition des sérums.

Nous nous sommes borné à dessein, dans les faits qui précèdent, à signaler la multiplicité des documents relatifs à cette question. Il n'entre pas dans le cadre de ce travail de vouloir apporter dans ce débat des constatations décisives. Les travaux de M. Widal et de ses élèves, notamment, montrent d'ailleurs toute la complexité du problème qui tient aux actions des antisensibilisatrices qu'il faut déceler à côté de celles des anticorps. Nolf, en 1911, s'est également occupé de la question et son rapport montre bien toutes les inconnues qu'elle renferme encore. Les conditions déterminantes si particulières à l'hémoglobinurie paroxystique, dite essentielle, le rôle du froid et la brusquerie d'apparition des crises, leur caractère intermittent, lui assignent une individualité absolue. Elle est, à n'en pas douter, une modalité très particulière des processus d'autohémolyse qui doit être nettement isolée cliniquement, et, pour notre part, nous n'avons voulu ici que lui emprunter des éléments démonstratifs pour la thèse que nous défendons.

En outre, il reste d'ailleurs à comprendre et à expliquer pourquoi une altération sanguine donnée se traduit, tantôt par un ictère, tantôt par l'hémoglobinurie. L'expérimentation peut nous

renseigner à ce point de vue. Vast a reproduit ces accidents avec la toluylène-diamine, et, après lui, de nombreux auteurs — Lesné et Ravaut — avec l'eau distillée à doses progressives ont réalisé l'urobilinurie, la cholurie ou l'hémoglobinurie.

De ces recherches, on conclut qu'il faut une destruction globulaire fugace mais intense pour réaliser l'hémoglobinémie, et qu'alors l'élimination rapide par le rein ne laisse pas à l'hémoglobine le temps d'être transformée. Dans l'ictère hémolytique, au contraire, nous assistons à une déglobulisation moins intense, mais continue, ce dont témoigne la fixité des altérations sanguines par opposition avec le caractère souvent passager de ces altérations dans l'hémoglobinurie; l'hémoglobine est mise ainsi sans cesse en liberté et transformée en pigments biliaires. Mais qu'intervienne une déglobulisation particulièrement intense et brutale et nous pourrons voir survenir une crise d'hémoglobinurie.

Et ainsi l'hémoglobinurie, comme l'ictère d'origine sanguine, étudiée au point de vue particulier de la syphilis, nous conduit à partager la manière de voir des auteurs qui ont étudié la question au point de vue doctrinal ou expérimental. Dans la récente thèse de Lahille, nous trouvons formulées les conclusions suivantes :

« Il importe de mettre en lumière les relations étroites qui existent entre les ictères hémolytiques acquis (ictères hémolysiniques et ictères avec fragilité globulaire) et les hémoglobinuries par action plasmatique ou par fragilité globulaire. Par rapport à ces ictères, l'hémoglobinurie paraît n'être dans beaucoup de ces cas qu'un degré de plus dans l'échelle de gravité, Anémies essentielles, ictère hémolytique acquis, hémoglobinurie avec fragilité globulaire, certains ictères graves sont vraisemblablement les modalités d'une dyscrasie sanguine initiale, et dans chacune de ces modalités, on retrouve également des nuances de forme, des degrés d'intensité, comme on a pu s'en convaincre dans le cas particulier de l'hémoglobinurie ».

Nous souscrivons à ces conclusions en insistant sur l'identité

qui relie ces divers processus, identité qui n'est en rien diminuée par le fait que les anticorps sont dans un cas libres dans le sérum, dans l'autre cas, fixés sur les globules. Leur caractère d'unité trouve encore une confirmation dans le fait que nous avons saisi l'occasion de rappeler ici : qu'une même cause, la syphilis, est susceptible de réaliser ces divers syndromes cliniques : ictères avec fragilité globulaire ou hémolysinémie, hémoglobinurie, avec toutes les formes de passage qui les relient.

OBSERVATIONS

ICTÈRES HÉMOLYTIQUES AU COURS DE LA SYPHILIS ACQUISE

Obs. I. — (Publiée par MM. Gaucher et Giroux dans les *Annales des maladies vénériennes*, 1910).

Ch. J..., 22 ans, ménagère, entre le 7 octobre 1908 à la clinique des maladies cutanées et syphilitiques de l'hôpital Saint-Louis pour des accidents vulvaires douloureux dont le début remonte à huit jours environ. L'examen de la malade montre, sur la petite lèvre gauche, des syphilides papulo-érosives et, à la fourchette, une petite ulcération de la dimension d'une pièce de cinquante centimes, ulcération rouge, profonde, à contours irréguliers, à fond anfractueux et suintant.

Les ganglions inguinaux sont augmentés de volume sans être douloureux. Pas d'accidents cutanés ou buccaux.

La malade est mise au traitement par les injections de benzoate de mercure, mais elle sort sur sa demande le 20 octobre 1908, sans être guérie.

Elle revient à la clinique le 2 novembre 1908, avec des syphilides papulo-hypertrophiques végétantes de la région anale.

Examinée plus complètement pendant ce deuxième séjour, on trouve, dans ses antécédents personnels, une fièvre typhoïde à 18 ans, une rougeole à 8 ans. Pas d'enfants, pas de fausses couches.

Au point de vue héréditaire, la malade ne peut fournir aucun renseignement, ayant été, à sa naissance, placée aux enfants assistés.

Ce qui attire surtout l'attention, c'est l'aspect général : les conjonctives sont subictériques, les lèvres décolorées. Cette teinte jaune serait apparue il y a environ deux mois et aurait persisté depuis cette époque sans modifications appréciables. Jamais, depuis son début, la malade n'aurait présenté de prurit.

Le foie, sur la ligne mamelonnaire, présente une hauteur de 10 centimètres; il ne déborde pas les fausses côtes.

La rate, augmentée de volume, présente une matité verticale de 12 centimètres et une matité transversale de 8 centimètres.

Le cœur est normal; le pouls, régulier et bien frappé, donne 88 pulsations à la minute.

Les urines, foncées et riches en urobiline, ne contiennent ni pigments normaux, ni sucre, ni albumine. Le rapport azoturique est 79,6.

Pas de décoloration des selles.

A son entrée, la malade est mise au régime lacté et au traitement par les injections quotidiennes de benzoate de mercure.

Elle sort le 24 janvier 1909 complètement guérie, ne présentant plus ni accidents syphilitiques, ni ictère.

RECHERCHES HÉMATOLOGIQUES.

Sang du 4 novembre 1908. — La coagulation est normale; le sérum, un peu jaunâtre, renferme de l'urobiline et des traces de pigments biliaires.

Numération :

Globules rouges.	3.000.000
Globules blancs.	8.000
Hémoglobine	50 à l'appareil de Gowers.

Résistance globulaire. — Pour le sang total, par le procédé de MM. Vaquez et Ribierre, en partant d'une solution de NaCl à 8 p. 1000, on trouve :

Hémolyse faible à	52
Hémolyse forte à	48
Hémolyse totale à	36

Par le procédé des hématies déplasmatisées de MM. Widal, Abrami et Brulé (sang recueilli dans une solution anticoagulante isotonique, puis centrifugé et lavé), on note :

Hémolyse légère à	60
Hémolyse nette à	56
Hémolyse forte à	48
Hémolyse totale à	44

Hématies granuleuses. — L'examen du sang, en coloration vitale par le procédé de M. Widal (sang recueilli dans un mélange isotonique

d'oxalate de potasse et de sérum et coloré par quelques gouttes de bleu polychrome d'Unna), montre 10 à 12 p. 100 d'hématies granuleuses avec les caractères qui leur ont été décrits par M. Chauffard. Pas d'hématies ponctuées. Polychromatophilie de la majorité des hématies granuleuses.

Équilibre leucocytaire. — Globules blancs, 8.000 par millimètre cube (coloration par l'hématéine-érosine, par le triacide d'Ehrlich, par le bleu polychrome d'Unna).

Polynucléaires neutrophiles	68	p. 100
Mononucléaires	25	—
Lymphocytes	5	—
Polynucléaires éosinophiles	2	—
Polynucléaires basophiles	0,5	—
Formes de passage	1,5	—

Pas de myélocytes, pas d'hématies nucléées. Anisocytose et poïkilocytose peu marquées.

Auto-agglutination des hématies. — Les hématies de la malade s'agglutinent dans son sérum en quelques minutes, mais la pellicule formée est peu adhérente et se détache facilement par les secousses imprimées au verre de montre. Nous avons observé le même phénomène chez un malade pris comme témoin et atteint d'ictère secondaire du type catarrhal, avec augmentation de la résistance globulaire.

A sa sortie de l'hôpital, la malade ne présentait plus d'ictère et la résistance globulaire recherchée la veille de son départ débutait à 44, tant par le procédé du sang total que par celui des hématies déplasmatisées.

Obs. II. — (Publiée par MM. Gaucher et Giroux dans les *Annales des maladies vénériennes*, 1910).

B... Eugénie, 22 ans, cuisinière, entre à la clinique des maladies cutanées et syphilitiques le 11 novembre 1908.

Elle vient à l'hôpital pour des lésions disséminées sur tout le corps et dont le début remonte au 15 août. Antérieurement, elle aurait présenté, à une date qu'elle ne peut préciser, un accident vulvaire traité par le nitrate d'argent.

A son entrée, la malade présente sur tout le corps des lésions périfolliculaires acnéiformes. Discrètes à la région dorsale, les lésions sont croûteuses sur les cuisses et les jambes. On note des papules plantaires bilatérales et, à la face palmaire de la main droite, les papules

sont cuivrées et squameuses et d'apparence nettement syphilitique. Pas d'accidents vulvaires. Pas d'adénopathie inguinale.

Ces accidents ont déjà été traités à l'hôpital Broussais par quatre piqûres d'huile grise, dont la dernière fut faite le 3 novembre.

Le lendemain de son entrée, apparaissent quelques nouveaux éléments dans la région naso-labiale, surtout à gauche. Ces éléments débutent par une infiltration péripilaire très limitée, papuleuse, de coloration légèrement cuivrée. Ultérieurement, apparaît au sommet de ces papules, une croûtelle, au-dessous de laquelle on trouve un liquide séreux.

Rien de particulier dans les antécédents; trois frères et une sœur en bonne santé. Pas d'enfants, pas de fausses couches. Grossesse de sept mois. Rien de particulier dans les viscères.

15 *novembre*. — Aucune modification appréciable des lésions cutanées.

Examen des urines. — Volume des 24 heures : 900 centimètres cubes. Densité à 15° : 1018. Albumine : traces nettes (non dosables). Rapport azoturique : 84,9 p. 100.

La malade est mise au traitement par les piqûres de benzoate de mercure.

10 *décembre*. — L'éruption cutanée est toujours en évolution dans le sillon naso-labial. Sur la lèvre supérieure et le menton, on trouve une série de nouveaux éléments papuleux à base rouge, à sommet légèrement acuminé et blanchâtre, présentant à gauche une disposition circinée.

13 *décembre*. — La malade ne sent plus les mouvements du fœtus, les bruits cardiaques cessent d'être perceptibles. Envoyée à la clinique Tarnier, elle accouche le soir même d'un enfant mort depuis plusieurs jours.

Depuis l'accouchement, les urines ont toujours été albumineuses.

3 *février* 1909. — La malade revient à la clinique : il n'existe plus d'éléments en activité, mais seulement des taches brunes fortement pigmentées à la place des accidents anciens, surtout dans les régions dorsale et lombaire. Les urines sont albumineuses : 1 gramme au tube d'Esbach.

11 *février*. — *Examen des urines*. — Volume : 1.100 centimètres cubes. Albumine par litre : 0 gr. 640. Urobiline : en forte proportion. Rapport azoturique : 73,8 p. 100.

18 *février*. — On note une teinte subictérique des conjonctives, les urines sont foncées, les selles non décolorées. La rate est augmentée de volume; le pouls, bien frappé et régulier, bat 70 fois à la minute.

19 *février*. — Les symptômes restent identiques, mais l'exploration de la rate montre une hypertrophie notable : sa matité atteint 15 centimètres sur une ligne verticale et 13 centimètres sur une ligne horizontale.

Le pouls est à 72.

Examen des urines. — Volume des 24 heures : 600 centimètres cubes. Urobiline : en proportion élevée. Pigments : en faible proportion. Rapport azoturique : 75,3 p. 100.

23 *février*. — Le subictère est plus intense, les téguments sont nettement jaunes; les urines sont hautes en couleur. Pas de phénomènes d'intoxication biliaire, ni prurit, ni bradycardie. Pouls à 76.

Pas de phénomènes généraux. Température normale.

Coïncidant avec cet ictère, on note une anémie légère, avec décoloration des lèvres et des muqueuses.

27 *février*. — L'ictère diminue, mais les urines conservent leur coloration foncée. Le pouls est à 72, la température normale.

La rate conserve les mêmes dimensions.

1er *mars*. — L'ictère disparaît progressivement, les urines augmentent et deviennent plus claires. La rate diminue de volume, 9 centimètres et demi de hauteur sur 8 de largeur.

Le sérum sanguin, légèrement jaunâtre, renferme une forte proportion d'urobiline et des traces de pigments normaux (petit anneau bleu par la méthode de Gilbert Herscher). Cet examen a été fait par le Docteur Desmoulière, chef du laboratoire de chimie.

4 *mars*. — La teinte subictérique est à peu près disparue; il ne persiste plus qu'une anémie légère avec décoloration des muqueuses. Pouls à 76. La rate diminue de volume, présente une matité verticale de 8 centimètres, une matité transversale de 6 centimètres.

9 *mars*. — Avec la disparition de l'ictère coïncide une poussée nouvelle d'accidents absolument analogues à ceux du début. Les lésions cutanées sont généralisées, mais plus confluentes à la face interne des cuisses.

Au coude droit, on note quelques accidents papulo-squameux à disposition circinée. Sur l'avant-bras du même côté, existent des lésions à tous les stades de leur évolution. Le début de ces manifestations se fait par une petite papule, un peu brillante, légèrement surélevée et d'une teinte jaune cuivrée. Cette papule s'étend, rougit, évolue sans aucune douleur spontanée ou provoquée, malgré son aspect inflammatoire. Bientôt, à son sommet apparaît une croûtelle, au-dessous de laquelle se trouve un liquide séreux.

Les lésions conservent ces caractères pendant plusieurs jours, puis

disparaissent progressivement, laissant à leur place une tache brune, non déprimée et plus fortement pigmentée au centre qu'à la périphérie.

18 *mars*. — Apparition de nouveaux éléments sur les membres à la face intérieure du thorax et sur le front.

La rate n'est plus perceptible à la percussion. Le pouls est à 72. Pas de phénomènes généraux.

20 *mars*. — Le malade prend la grippe, courbature, toux, céphalée orbitaire, coryza, température 38°4.

29 *mars*. — Quelques rares éléments apparaissent encore pendant que les accidents anciens sont en voie de disparition. A la face antéro-interne de la cuisse gauche, on note un semis de petits éléments péripilaires, papuleux, rudes au toucher, dont l'évolution est restée incomplète.

Parmi ces éléments avortés, s'observent d'autres lésions papulo-squameuses, de coloration rouge-brun et entourées d'une collerette épidermique.

Le même aspect se retrouve sur les jambes, le tronc et les membres supérieurs. Au tronc, les accidents sont particulièrement confluents dans les régions lombo-sacrée et sous-mammaire, et certains d'entre eux, par leur disposition circinée et leur coloration cuivrée, présentent nettement les caractères des manifestations syphilitiques secondaires.

RECHERCHES DE LABORATOIRE.

La recherche du tréponème dans la sérosité d'un vésicatoire et dans une biopsie a été négative.

Sang du 2 mars 1909. — L'examen du sang a été fait au moment où l'ictère est presque entièrement disparu.

Hémoglobine.	60 à l'appareil de Gowers.
Globules rouges.	3.400.000
Globules blancs.	9.600

Hématies granuleuses. — 8 à 10 p. 100 avec les caractères décrits par MM. Chauffard et Fiessinger, pas d'hématies ponctuées. Polychromatophilie des hématies granuleuses.

Résistance globulaire. — Procédé de MM. Vaquez et Ribierre, en partant d'une solution de NaCl à 7 p. 1000 : l'hémolyse débute à 49. L'hémolyse est totale à 31,5.

Procédé de MM. Widal, Abrami et Brulé : l'hémolyse débute à 52. L'hémolyse forte à 45,5. L'hémolyse est totale à 35.

Equilibre leucocytaire du 29 février. — Coloration par l'hématéine-éosine, par le bleu polychrome et le triacide d'Ehrlich.

Hématéine-éosine.		*Triacide d'Ehrlich.*	
Polyn. neutrophiles. .	59	Polyn. neutrophiles. .	58
Mononucléaires. . . .	29	Mononucléaires. . . .	27
Lymphocytes.	5	Lymphocytes.	10
Formes de passage. .	4	Formes de passage. .	4
Polyn. éosinophiles. .	2	Polyn. éosinophiles. .	1,05

Equilibre leucocytaire du 2 mars :

Polynucléaires neutrophiles. . .	58 p. 100
Mononucléaires	30
Lymphocytes	5
Polynucléaires éosinophiles. . .	2,5
Formes de passage	4
Polynucléaires basophiles . . .	0,75
Mononucléaires neutrophiles . .	0,25

Anisocytose, poïkilocytose et polychromatophilie.

L'auto-agglutination des hématies et les essais sur le sérum n'ont pas été faits.

Obs. III. — (Publiée par MM. Gaucher et Giroux dans le *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 28 mars 1911).

Georges B..., 19 ans, boulanger, entre le 3 novembre 1910, dans notre service, salle Saint-Louis, n° 21; il présente à son entrée une kérato-conjonctive phlycténulaire et des accidents secondaires disséminés et tenaces. Le malade a contracté la syphilis dans les premiers jours de juillet et a présenté, au début du mois d'août, trois chancres du fourreau de la verge. Ces chancres ont persisté pendant un mois et demi, laissant à leur suite des cicatrices blanches au centre et fortement pigmentées à la périphérie. Ils ont été suivis d'une roséole maculeuse et rapidement de syphilides papulo-squameuses, rares sur le corps, mais presque confluentes à la face. Avant d'entrer dans notre service, le malade a été traité à deux reprises dans le service de M. Brocq par deux séries de bi-iodure d'hydrargyre, l'une de 25, l'autre de 20 injections.

A son entrée, le malade présente, en même temps qu'une congestion intense bilatérale des conjonctives, de petites ulcérations punctiformes de la cornée. Sur la face, on note des lésions papulo-squameuses multiples, siégeant sur le menton, les joues, les ailes du nez, les sillons

nasogéniens; on note également des syphilides croûteuses de la cloison nasale et des lésions papulo-squameuses de l'avant-bras gauche et de la région deltoïdienne du même côté. Au cou, dans la gouttière carotidienne et dans le creux sus-claviculaire, on sent de nombreux ganglions petits, mobiles et indolents.

Dès son entrée, le malade est mis aux injections quotidiennes de benzoate de mercure; les accidents oculaires sont traités par l'application de sangsues à la tempe et par des instillations d'atropine et d'argyrol. La kérato-conjonctivite cède rapidement au traitement local et général, tandis que les accidents cutanés persistent sans modification appréciable.

13 *novembre*. — Les syphilides ne sont pas modifiées; mais cependant aucune manifestation nouvelle n'est apparue. En outre, on note l'existence d'une teinte subictérique des conjonctives sans aucun phénomème concomitant; le malade ne présente aucune réaction fébrile, pas de malaise général, pas de troubles gastro-intestinaux. Simultanément on constate une légère pâleur de la face, avec décoloration de la muqueuse des lèvres et de la conjonctive palpébrale. Les urines sont abondantes et hautes en couleur. Le malade est mis au régime lacté.

15 *novembre*. — L'ictère s'est accentué; les téguments ont une teinte jaune citron, les conjonctives sont franchement ictériques. Les urines sont abondantes, atteignent 3 l 850 et conservent leur coloration jaune foncé tirant sur le rouge. L'ictère ne s'accompagne d'aucun trouble digestif, la langue n'est pas saburrale, les digestions sont normales, les selles ne sont pas décolorées. L'examen ne révèle aucun phénomène d'intoxication biliaire; il n'existe ni prurit, ni bradycardie. Le foie, de volume normal, ne déborde pas les fausses côtes et l'exploration n'est nullement douloureuse. La rate est légèrement augmentée de volume; sa matité transversale est de 9 centimètres, sa matité verticale de 8 centimètres. L'examen du cœur est négatif; il n'existe aucune modification de son rythme, aucun bruit surajouté. Le pouls, régulier et bien frappé, bat 70 fois à la minute. Rien de particulier dans les autres viscères.

16 *et* 17 *novembre*. — Les mêmes symptômes persistent, le pouls bat 72 fois à la minute, le malade étant au repos et couché; les dimensions de la rate restent les mêmes; les accidents cutanés ne s'améliorent pas par le traitement.

28 *novembre*. — La teinte ictérique des conjonctives s'est beaucoup atténuée, la rate est à peine perceptible; le pouls est à 100, le malade étant debout. Pas de prurit.

25 *novembre*. — Le malade quitte l'hôpital complètement guéri de son ictère, mais sans que les accidents cutanés aient entièrement disparu.

10 *décembre*. — Huit jours après sa sortie du service, les syphilides cutanées subissent une nouvelle poussée et obligent le malade à reprendre le traitement, après une suspension de huit jours. On note des syphilides croûteuses du cuir chevelu et une tuméfaction du testicule et de l'épididyme droits, qui sont augmentés de volume, durs et douloureux.

12 *décembre*. — Apparition de nouvelles syphilides papulo-squameuses sur les membres inférieurs.

26 *décembre*. — Malgré le traitement, de nouveaux accidents apparaissent, pendant que les lésions anciennes s'accentuent et s'étendent. Le menton, le nez, les paupières, les joues, le conduit auditif externe, le front sont couverts de larges syphilides papulo-squameuses. Sur la verge apparaissent des accidents de même nature sur la cicatrice des chancres.

9 *janvier* 1911. — La persistance et la ténacité des accidents obligent le malade à entrer une seconde fois à l'hôpital. Sous l'influence du traitement mixte, mercuriel et ioduré, les accidents régressent rapidement.

Recherches de laboratoire (M. Giroux).

Examen des urines (15 *novembre*). — Volume : 3.850. Albumine : traces non dosables. Pigments biliaires : présence en faible proportion. Urobiline : présence en forte proportion. Les pigments biliaires ont été recherches par le procédé de Grimbert.

Examen du sérum. — Le sérum présente une coloration supérieure à la normale avec une fluorescence verte très nette; on y trouve la présence des pigments biliaires et de l'urobiline. La recherche des pigments biliaires dans le sérum sanguin a été faite par la méthode de Gilbert, Herscher et Posternak; il a été obtenu, dans ces conditions, un anneau fin de coloration bleuâtre avec reflets verdâtres.

L'urobiline a été recherchée et caractérisée dans l'urine et le sérum par l'examen spectroscopique et la fluorescence en présence des sels de zinc.

Examen du sang (17 *novembre*). — Hémoglobine (Talqvist) : 80. Coagulation normale, caillot rétractile.

Numération :

Globules rouges	3.900.000
Globules blancs	9.000

Equilibre leucocytaire (*Coloration par l'hématéine-éosine*) :

Polynucléaires neutrophiles	60 p. 100
Polynucléaires éosinophiles	4 —
Moyens mononucléaires	17 —
Lymphocytes	4 —
Grands mononucléaires	5 —
Formes de passage	10 —
Polynucléaires basophiles	0,4 —

Coloration par le triacide d'Ehrlich :

Polynucléaires neutrophiles	56 p. 100
Polynucléaires éosinophiles	4 —
Moyens mononucléaires	21 —
Lymphocytes	5 —
Grands mononucléaires	6 —
Formes de passage	8 —

Anisocytose légère, pas de poïkilocytose.

Résistance globulaire. — Procédé du sang total (Méthode de MM. Vaquez et Ribierre) :

Début de l'hémolyse	à 52
Hémolyse nette	à 48
Hémolyse forte	à 44

Procédé des hématies déplasmatisées (Méthode de MM. Widal, Abrami et Brulé) :

Début de l'hémolyse	à 60
Hémolyse légère	à 56
Hémolyse forte	à 48

Hématies granuleuses. — 12 p. 100 d'hématies granuleuses basophiles avec un certain nombre de globules basophiles non granuleux. Une autre numération, pratiquée le 15 novembre, avait donné 8 à 10 p. 100 des mêmes éléments.

Auto-agglutination des hématies. — Le mélange du sérum et des globules du malade s'accompagne rapidement de la formation d'un précipité rouge brique qui tombe au fond du verre de montre. La

pellicule, ainsi formée, est peu adhérente, et, même, après une heure de contact, les secousses la détachent facilement.

Auto-hémolysines. — Vingt gouttes de sérum du malade sont mélangées à une goutte de ses globules. Le mélange est mis à l'étuve à 37° et après 2 heures, il n'existe pas d'hémolyse.

Isohémolysines. — La même expérience, répétée avec le sérum du malade et des globules étrangers, reste également négative. Le sérum du malade ne présente donc aucune propriété hémolysante, tant pour ses propres globules que pour les globules étrangers ; il ne renferme pas d'hémolysines.

Epreuve de Donath et Landsteiner. — Après un séjour de 24 heures à la glacière, puis de 2 heures à l'étuve à 37°, le mélange sérum-globules du malade ne présente pas d'hémolyse ; le résultat est également négatif avec les globules étrangers.

Examen du sang (12 *décembre*). — Hémoglobine (Talqvist) : 80-90.

Numération :

Globules rouges	4.200.000
Globules blancs	8.000

Equilibre leucocytaire (*Coloration par l'hématéine-éosine*) :

Polynucléaires neutrophiles	59	p. 100
Polynucléaires éosinophiles	4	—
Grands mononucléaires	12	—
Moyens mononucléaires	11	—
Lymphocytes	5	—
Formes de passage	9	

Coloration par le triacide d'Ehrlich :

Polynucléaires neutrophiles	54	p. 100
Polynucléaires éosinophiles	4	—
Grands mononucléaires	14	—
Moyens mononucléaires	13	—
Lymphocytes	7	—
Formes de passage	9	—

Résistance globulaire (12 *décembre*). — La recherche de la résistance globulaire, par le procédé du sang total et par celui des hématies déplasmatisées, montre, dans les deux cas, un début d'hémolyse à 44, une hémolyse nette à 40, une hémolyse forte à 36.

Obs. IV. — (*In extenso* in thèse Teisset).

D... Eugène, 21 ans, garçon d'hôtel, est entré dans le service de M. le Professeur Gaucher à l'hôpital Saint-Louis, salle Saint-Louis, lit n° 10, le 25 avril 1911. Il vient pour un prurit assez intense qui remonte à 15 jours déjà et pour un ictère léger qui a fait son apparition, il y a 2 jours seulement.

Le prurit est à prédominance nocturne, généralisé, mais surtout marqué aux bras, aux avant-bras et à la poitrine et bien que le sarcopte n'ait pu être isolé, de nombreuses lésions de grattage, anciennes et récentes, permettent de le rapporter à la gale dont le malade fut atteint au mois de février. Quant à la jaunisse, son invasion a été précédée de frissons, de légères douleurs au côté gauche, d'asthénie très marquée, et d'une céphalée légère, tenace,

L'ictère est peu intense, surtout visible au niveau des conjonctives et laisse transparaître la pâleur des téguments.

Le malade ne présente pas de troubles gastro-intestinaux, sa langue n'est pas saburrale, l'appétit est conservé. Les selles ne sont pas décolorées. Les urines sont rouge foncé.

Le pouls est à 82 régulier et bien frappé. Les réactions pupillaires sont normales.

A l'examen, on trouve un foie à peine sensible à la palpation et légèrement augmenté de volume dépassant d'un travers de doigt les fausses côtes et affleurant le 4e espace.

Il n'en est pas de même de la rate; la splénomégalie est très nette, le diamètre vertical mesurant 12 centimètres, le diamètre transversal 10 centimètres, la limite antérieure atteignant presque la ligne mamelonnaire.

Sur les téguments, on remarque outre les lésions de grattage, des lésions syphilitiques.

Au niveau des cuisses, des taches d'aspect jambonné qui semblent être de vestiges de roséole.

Au niveau du scrotum, 3 groupes de syphilides circinées, à la base de la verge, sur le raphé, et sur la face droite; enfin au niveau de la verge, un élément à base infiltrée qui ressemble beaucoup à la cicatrice d'un chancre.

L'examen du cœur et des poumons ne décèle rien d'anormal.

Les antécédents personnels du malade ne présentent rien d'intéressant; on relève seulement une ophtalmie purulente des nouveau-nés, qui a laissé le malade infirme, les oreillons à l'âge de 7 ou 8 ans, la

rougeole à 13 ans et une fistule à l'anus pour laquelle le malade fut opéré, il y a 5 semaines, à l'hôpital Saint-Louis.

Quant aux antécédents héréditaires du malade, ils ne présentent pas plus d'intérêt.

D... Eugène ne se souvient pas qu'aucun de ses parents ou grands-parents ait eu la jaunisse.

Son père est mort à 36 ans; il était tuberculeux et alcoolique.

Sa mère, âgée de 41 ans, est bien portante, n'a pas perdu d'enfants et n'a pas eu de fausse couche au su du malade.

Il a deux frères âgés l'un de 22 ans, l'autre de 16 ans, qui sont bien portants.

Le 30 avril. — L'ictère persiste, sans s'être accentué. Les lésions cutanées ont été nettement améliorées par le traitement mercuriel.

RECHERCHES DE LABORATOIRE (M. Giroux).

Examen des urines, le 2 mai. — Volume des urines : 1.700. Coloration rouge foncé. Ni acides biliaires. Ni pigments normaux. Forte urobilinurie. Rapport de l'azote ammoniacal à l'azote total : 7,8 p. 100.

Examen du sang, le 4 mai. — Numération :

Globules rouges	4.500.000
Globules blancs	8.000
Hématies granuleuses	6 à 8 p. 100
Hémoglobine	70-80 (appareil de Gowers)

Résistance globulaire. — Par le procédé du sang total de MM. Vaquez et Ribierre, nous obtenons :

Hémolyse légère	48
— nette	44
— forte	40

Par le procédé des hématies déplasmatisées de MM. Widal, Abrami et Brulé, nous trouvons :

Hémolyse légère	56
— nette	52
— forte	44

Les pigments biliaires sont en faible proportion. L'urobiline est en forte proportion.

Le sérum est opalescent et fluorescent.

Le 6 mai. — La réaction de Wassermann est positive.

Obs. V. — (Rapportée à la *Société médicale des hôpitaux*, par MM. de Beurmann, médecin de l'hôpital Saint-Louis, Bith et Cain, internes des hôpitaux).

Mlle F... Thérèse, âgée de 19 ans, couturière, entre le 2 novembre 1910, à l'hôpital Saint-Louis, pour une jaunisse et une éruption. Elle a depuis 15 jours environ une roséole syphilitique, très confluente de tout le tronc. Ainsi qu'il arrive si souvent chez les femmes, elle n'a aucune notion de l'accident primitif, qui a disparu sans laisser de traces, mais on constate des adénopathies inguinales et sous-maxillaires caractéristiques, des syphilides papulo-squameuses au niveau du cou, des plaques lisses, dépapillées, linguales. Il n'y a ni lésions vulvaires, ni angine, ni céphalée, ni fièvre.

L'ictère est survenu trois semaines environ avant l'entrée de la malade à l'hôpital. Il atteint en quelques jours la teinte actuelle qui s'est maintenue sans variation. Aucun trouble gastro-intestinal, même léger; aucune infection n'a précédé son apparition. La malade est jaune pour la première fois de sa vie; on ne relève aucun antécédent lithiasique, comme d'ailleurs aucune maladie importante. Ses parents, ses 3 frères sont bien portants; jamais non plus ils n'ont présenté d'ictère.

Mlle F.. présente un ictère franc, généralisé aux téguments, aux muqueuses, aux conjonctives. Les muqueuses, en outre, sont légèrement décolorées. Les urines ne sont pas foncées et ne donnent pas les réactions des pigments biliaires. Les selles ne sont pas décolorées elles ont leur aspect normal. Il n'existe pas de constipation.

Le palper du ventre n'est pas douloureux; il n'y a pas de tympanisme.

La matité hépatique occupe une hauteur de 0 m. 10 sur la ligne mamelonnaire. Elle n'atteint pas en bas le rebord des fausses côtes; le foie n'est donc pas augmenté de volume.

La rate, au contraire, est volumineuse bien que non perceptible au palper. La matité verticale atteint 0 m. 12 dans la ligne axillaire; transversalement, elle mesure 0 m. 08.

L'examen du cœur est négatif. Le pouls bat à 80 à la minute. Pas de souffles cardiaques, ni extra-cardiaques. Pas de souffles vasculaires. Aucune lésion pulmonaire. Le système nerveux paraît normal. Il n'y a pas de troubles oculaires. Pas de prurit.

La malade est laissée 4 jours au régime lacté avec eau de Vichy. On lui donne 1 gr. 50 de salicylate de soude par jour et 0 gr. 50 de calomel deux jours de suite.

A partir du 6 novembre, elle n'est plus soumise à un régime alimentaire spécial. On lui fait une injection quotidienne intra-musculaire de 0 gr. 02 de bi-iodure de mercure en solution aqueuse et on suspend tout autre traitement.

Le 10 *novembre*, l'ictère est beaucoup moins marqué. La roséole a pâli notablement. Les syphilides cervicales tendent à s'effacer; les dimensions de la rate n'ont pas changé. Il n'y a aucune modification des selles, ni des urines.

Le 18 *novembre*, l'ictère a presque disparu. Il en est de même de la roséole. Des taches pigmentées marquent la trace des syphilides de la nuque. Les dimensions de la rate sont réduites à 0 m. 06 dans la ligne axillaire et 0 m. 04 transversalement.

Le 25 *novembre*, il ne subsiste qu'un léger subictère conjonctival. La rate n'est plus perceptible à la percussion. On constate l'existence de quelques plaques muqueuses vulvaires et anales qui disparaissent 3 jours plus tard après une cautérisation au nitrate d'argent.

Durant toute cette période, le taux des urines s'est maintenu entre 1 et 2 litres. La température est restée dans les environs de 37°; le pouls entre 80 et 85 pulsations par minute.

Plusieurs examens de l'urine et du sang ont été pratiqués :

RECHERCHES UROLOGIQUES

1° *Le* 5 *novembre*, la malade étant depuis quelque temps au régime lacté exclusif :

Quantité d'urine : 1.200 grammes. Réaction : acide. Ni glycosurie, ni albuminurie. Chlorures : 10 gr. 50 par litre. Phosphates : 1 gr. 12 par litre. Urée : 6 gr. 40 par litre. Pas d'urobiline, ni de pigments biliaires.

2° *Le* 12 *novembre*. — Quantité des urines : 1.200 grammes. Pas d'albumine. Urée : 15 gr. 61 par litre. Urobiline nettement caractérisée. Pas de pigments biliaires.

3° *Le* 26 *novembre*. — Quantité des urines : 1.800 grammes. Urée : 13 gr. 20 par litre. Urobiline : traces. Pas de pigments biliaires.

RECHERCHES HÉMATOLOGIQUES

1° *Le* 4 *novembre*. — Le sang recueilli par ponction veineuse se coagule normalement.

La rétraction du caillot est normale. Le sérum exsudé est fortement teinté en jaune. La présence de pigments biliaires est mise en évidence par les réactions de Gmelin et de Grimbert. Il y a des traces d'urobiline.

Le sérum contient 0 gr. 20 d'urée par litre.

Numération des globules :

Globules rouges		3.570.000
Globules blancs		30.000
Hémoglobine (Talqvist)	90 p. 100	
Polynucléaires neutrophiles	74 —	
Polynucléaires éosinophiles	6 —	
Grands mononucléaires	2 —	
Moyens mononucléaires et lymphocytes	18 —	

Pas de myélocytes, pas d'hématies nucléées, ni polychromatophiles. Pas d'anisocytose, ni de poïkilocytose. Les diamètres globulaires sont sensiblement égaux. Pas d'hématies ponctuées.

Résistance globulaire (hématies déplasmatisées, solution de NaCl à 7, 50 p. 1.000).

R^1. . . 56 R^2. . . 44 R^3. . . 30

Hématies granuleuses (coloration vitale au bleu de Unna). — Environ 10 à 15 p. 100 d'hématies granuleuses. Quelques-unes sont polychromatophiles.

Auto-agglutination des hématies. — Négative après 2 heures.

Autohémolysines. — Vingt gouttes de sérum du malade n'hémolysent pas une goutte des hématies déplasmatisées après un séjour de 2 heures à 37°.

Epreuve de Donath-Landsteiner. — Pas d'hémolyse après séjour à 37° d'un mélange de sérum et de globules préalablement maintenu 24 heures à 0°.

Isohémolysines. — Nous avons recherché sans succès le pouvoir hémolytique du sérum de notre sujet à l'égard des hématies des différents malades : trois syphilitiques secondaires, une lupique, deux sporotrichosiques, dont le sérum agglutinait les hématies de F...

2° *Le 12 novembre*. — La coagulation et la rétraction du caillot sont normales.

Le sérum est faiblement teinté. On trouve des traces de pigment biliaire et d'urobiline.

Numération des globules :

Globules rouges		4.525.000
Globules blancs		15.000
Hémoglobine (Talqvist)	90 p. 100	
Polynucléaires neutrophiles	56 —	
Polynucléaires éosinophiles	3	
Lymphocytes et moyens mononucléaires	28 —	
Grands mononucléaires	9 —	
Formes de transitions	3 —	
Matzellen	1 —	

Pas de réaction myéloïde. Pas de polychromatophilie. Pas d'anisocytose ni de poïkilocytose.

Résistance globulaire (hématies déplasmatisées) :

R_1. . . 48 R_2. . . 34 R_3. . . 30

Hématies granuleuses. — Environ 5 à 6 p. 100. Pas de polychromatophilie. Auto-agglutination négative. Pas d'auto ni d'isohémolysines.

3° *Le 26 novembre*, coagulation et rétraction des caillots normales. Sérum très faiblement teinté. Traces d'urobiline et de pigments biliaires.

Numération des globules :

Globules rouges		4.500.000
Globules blancs		25.000
Hémoglobine (Talqvist)	99 p. 100	
Polynucléaires neutrophiles	64 —	
Polynucléaires éosinophiles	2,4 —	
Lymphocytes et moyens mononucléaires	26 —	
Grands mononucléaires	7 —	
Matzellen	0,6 —	

Pas de réaction myéloïde.

Résistance globulaire. — (Hématies déplasmatisées) :

R_1. . . 48 R_2. . . 36 R_3. . . 30

Rares hématies granuleuses non polychromatophiles. Auto-agglutination négative. Pas d'hémolysines.

Le 27 novembre, une ponction lombaire est pratiquée.

Le liquide est clair, non tendu; il ne contient ni albumine, ni pigments biliaires, ni urobiline; 0 gr. 18 d'urée par litre.

Obs. VI. — (Publiée par M. Gellé (de Lille) à la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris.* — Séance du 1er décembre 1911. *C. R.* (p. 507).

Une malade, G. N..., âgée de 18 ans, bien constituée, entre dans notre service le 29 novembre 1910 pour chancre syphilitique vulvaire. Elle présentait, en outre, une roséole maculeuse assez prononcée, disséminée sur tout le corps, une volumineuse adénopathie inguinale et quelques plaques muqueuses amygdaliennes.

Ces accidents disparurent à la suite de 5 piqûres d'huile grise, et la malade sortit de l'hôpital le 3 janvier 1911. A cette époque, l'analyse des urines faite au début et au cours du traitement ne présentait rien de particulier. On ne constatait aucune trace d'ictère sur les téguments.

Le 31 *janvier*, G. N... revient de nouveau avec le diagnostic de syphilis secondaire du larynx. La voix rauque, voilée, presque éteinte, est entrecoupée de temps en temps par une toux sèche. La gorge est le siège de nombreuses plaques muqueuses.

L'auscultation des poumons ne révèle aucun signe pathologique. Le cœur est normal, le nombre des pulsations est de 72 à 80 par minute. Le système nerveux ne présente aucune particularité ; la malade paraît peu incommodée par l'ictère qu'elle présente ; elle demande même instamment à ne pas être maintenue au lit.

La température oscille entre 37° et 37°5. Mais, à cette date, la malade présentait nettement une teinte ictérique.

Les conjonctives et la face inférieure de la langue étaient jaune-verdâtre, la peau était jaune clair, et cette coloration s'accentuait davantage dans le dos, où elle tranchait sur la teinte rougeâtre de quelques syphilides papulo-croûteuses.

L'appétit était diminué, l'estomac était d'une sensibilité tellement exagérée que la moindre ingestion d'aliments solides déterminait des vomissements. La coloration des selles était normale. Le foie était augmenté de volume ; la percussion et la palpation montrent qu'il déborde les fausses côtes sur une étendue de 2 à 3 travers de doigt environ. La palpation de cet organe est en outre douloureuse mais ne révèle aucune particularité.

La rate est percutable sur une longueur de 10 centimètres suivant un axe parallèle à la ligne axillaire, et sur une largeur de 5 à 6 centimètres dans un axe perpendiculaire au précédent et pris au niveau des 11e et 12e côtes.

Cet organe est le siège de douleurs spontanées. Celles ci s'accen-

tuent à la palpation. Cette dernière ne donne aucun renseignement spécial.

Les urines, sans être troubles, sont foncées mais moins cependant que dans les cas types d'ictère par rétention.

L'analyse qui fut faite au laboratoire de M. Lambling nous donne les résultats suivants :

Volume : 1.400 grammes. Albumine : légères traces.

Urée : 17 grammes par litre, soit 23 gr. 8 par 24 heures.

Acide urique : 0 gr. 70 par litre, soit 0 gr. 98 par 24 heures

Les phosphates étaient assez abondants et donnaient à chaud un précipité assez épais.

Leur dosage donna 3 gr. 64 par 24 heures.

Pas de pigments biliaires.

L'urobiline existait en grande abondance.

L'examen du sang révéla une anémie se traduisant par 2.824.000 globules rouges par millimètre cube. Les leucocytes étaient au nombre de 8.500 par millimètre cube. Leur pourcentage se répartissait de la façon suivante :

Le sang coloré à l'hématoxyline-éosine et au triacide d'Ehrlich donne :

Polynucléaires neutrophiles.	64	p. 100
Petits mononucléaires et lymphocytes . . .	31	—
Grands mononucléaires.	4	—
Eosinophiles.	1	—
	100	

L'examen qualitatif des globules rouges fut surtout intéressant. Beaucoup d'hématies apparaissaient déformées. Elles affectaient l'aspect de raquettes, de croissants, de biscuits, et ceci quel que soit le mode de fixation (chaleur, alcool absolu et éther, parties égales). De plus, les hématies étaient de dimensions très variables et, à côté de globules rouges de 4 à 5 μ de diamètre, on en remarquait atteignant 8 à 10 μ de diamètre.

Les hématoblastes étaient peu nombreux et les réseaux fibrineux peu développés. Il existait enfin quelques globules nucléés.

La coloration d'hématies sur sang frais, faites selon les techniques recommandées par Brulé et par Fiessinger et Abrami au bleu polychrome de Unna, nous révéla la présence d'hématies granuleuses dans une proportion de 18 p. 100.

La recherche de la fragilité globulaire en partant d'une solution de sérum physiologique à 7 grammes de chlorure de sodium pour

1.000 grammes d'eau, nous permit de constater une hémolyse qui commençait à 0,62 pour être totale entre 0,54 et 0,50. En présence de ces phénomènes hémolytiques évoluant simultanément avec des accidents syphilitiques, nous instituâmes un traitement mercuriel à la dose de 3/4 de seringue de Barthélemy d'huile grise tous les 7 jours et nous mîmes la malade au régime lacto-végétarien.

Le 11 *février,* l'état de la malade s'était peu modifié ; l'hypertrophie hépatique et l'état splénique restent stationnaires. Pourtant les lésions syphilitiques cutanées et bucco-laryngées sont en voie d'amélioration. La malade, à cette date, a reçu deux injections d'huile grise.

Le 14 *février*, jour de la troisième injection, l'ictère commence à diminuer d'intensité ; une numération globulaire donne 3.250.000 globules rouges et 7.650 leucocytes ; la poïkilocytose et l'anisocytose existent encore, mais moins nettement ; les hématies granuleuses ne sont plus que dans un rapport de 8 p. 100. Dans les urines, l'albumine a complètement disparu et l'urobiline est moins abondante.

La fragilité globulaire est également moins accentuée. En employant de nouveau une solution de chlorure de sodium (7 grammes pour 1.000 grammes d'eau,) on voit que l'hémolyse commence à 0,52 pour être complète à 0,46.

La malade est alors mise au régime carné déchloruré ; on continue à la traiter par l'huile grise, mais on donne également du protoxalate de fer à raison de 0 gr. 25 par jour. L'amélioration, dès cette époque, se fait sentir très rapidement.

Le 24 *février*, date de la quatrième injection d'huile grise, l'ictère est de moins en moins perceptible.

Le 3 *mars,* l'ictère a presque complètement disparu, il reste une teinte anémique des téguments. Les accidents syphylitiques ont disparu ; le foie présente un volume normal, la rate n'est plus perceptible ; les urines, sauf quelques légères traces d'urobiline, peuvent être considérées comme normales.

L'examen du sang donne 3.970.000 globules blancs. La fragilité globulaire cherchée encore avec la solution physiologique de chlorure de sodium à 7 p. 1.000 d'eau, évolue entre 0, 48 et 0,42. Les hématies granuleuses ne sont plus décelables.

La poïkilocytose et l'anisocytose sont de moins en moins nettes.

La malade sort alors de l'hôpital après avoir reçu une nouvelle injection d'huile grise.

Revue le 2 mai 1911, elle ne présente plus la moindre trace d'ictère ; une numération sanguine donne 4.675.000 globules rouges pour 8.460 globules blancs.

Les globules rouges peuvent être considérées comme normaux; l'hémolyse se fait entre 0,45 et 0,40.

Obs. VII. — *Ictère hémolytique acquis avec hypocholestérinémie.* (Publié par MM. Oulmont et Boidin, in *Presse Médicale*, 19 juin 1912, n° 50, p. 525).

Mme Marie G..., 37 ans, entre à l'hôpital Beaujon le 2 février 1912. Elle est atteinte d'ictère chronique depuis 12 ans. Ses antécédents héréditaires sont excellents; aucun de ses ascendants ou collatéraux n'est ictérique. Elle-même a eu la fièvre typhoïde à 10 ans; pas d'éthylisme. Elle était en parfaite santé lorsque, s'étant mariée à 22 ans, elle eût, deux ans après, un enfant qui naquit à 8 mois et ne vécut que trois jours; il avait, paraît-il, un vice de conformation du voile du palais. Pas de fausses couches.

Peu de temps après l'accouchement survint progressivement un léger ictère qui depuis n'a jamais disparu quoique variable dans son intensité; il s'atténuait beaucoup lorsque la malade était au repos; au grand air, il s'exagérait, au contraire, lorsque cette femme était soumise à des fatigues.

Bien qu'à plusieurs reprises la malade ait eu des douleurs assez vives simulant des coliques hépatiques et qu'elle ait suivi pour cela cinq cures à Vichy, sans aucun résultat d'ailleurs, elle n'était guère incommodée par son ictère.

Celui-ci assez léger, teintant les conjonctives et la peau, surtout au niveau de la face, du thorax et de l'abdomen, ne s'est jamais accompagné de décoloration des fèces; il n'y a jamais eu de prurit; le pouls n'est pas ralenti, il n'y a donc aucun signe d'intoxication biliaire. La santé générale est restée bonne; cette femme est grande, vigoureuse, de corpulence moyenne; l'appétit est bien conservé, les digestions sont faciles; le foie est gros (16 centimètres), il n'est pas dur; la rate est hypertrophiée (12 à 14 centimètres). Il n'y a ni ascite, ni circulation collatérale. Les urines contiennent de l'urobiline, mais pas de pigments biliaires normaux, pas de sels biliaires. Il existe un léger degré d'anémie avec constatation d'un bruit de rouet au niveau des vaisseaux du cou.

Peu de temps avant l'accouchement à la suite duquel survint l'ictère, cette femme avait présenté au niveau de la jambe droite, dans la région rétro-malléolaire, une ulcération qui réapparut dans la suite à plusieurs reprises. Elle eut au niveau des jambes trois autres ulcéra-

tions semblables qui laissèrent des cicatrices blanches au centre, pigmentées à la périphérie et qui toutes cédèrent sous l'influence du traitement spécifique ; elle entra déjà, voici trois ans, dans le service de l'un de nous pour une de ces ulcérations qui avait les caractères d'une lésion spécifique et qui guérit par le traitement.

Actuellement les lésions sont cicatrisées, et seule l'une d'elles présente un léger point de suppuration d'apparence banale.

La réaction de Wassermann est actuellement douteuse; les réflexes sont normaux.

Tous les autres organes sont absolument normaux; la malade est bien réglée.

a) *Examen hématologique* :

Globules rouges	4.100.000
Globules blancs	9.000

Pas de déformation des hématies, qui sont de dimensions normales. L'équilibre leucocytaire est normal : pas de myélocytes, pas d'hématies nucléées; on ne constate que 4 à 5 pour 100 d'hématies granuleuses.

b) *Auto-agglutination* des hématies très nette.

c) *Pas d'hémolysines* dans le sérum, ni vis-à-vis des hématies de la malade, ni vis-à-vis d'autres hématies.

d) Le sérum est très jaune. Il contient des pigments biliaires normaux. L'existence d'urobiline est douteuse; il n'y a pas de sels biliaires.

e) *Etude comparative de la résistance globulaire et de la cholestérinémie* :

1er Examen (8 *février* 1912). — Cholestérine : 0 gr. 90.

Résistance globulaire :

Sang total	= H^1 : 53	H^2 : 48	H^3 : 46
H. déplasmatisées	= H^1 : 57	H^2 : 53	H^3 : 46

2e Examen (18 *février* 1912) : la malade a pris tous les jours 2 grammes de cholestérine. — Cholestérine : 1 gr. 50.

Résistance globulaire :

H. déplasmatisées = H^1 : 45 H^2 : 38

3e Examen (28 *février*). — Cholestérine : 0 gr. 90.

Résistance globulaire :

H. déplasmatisées = H^1 : 52 H^2 : 46

4e *Examen* (28 *mars*). — Cholestérine 0 gr. 90.
Résistance globulaire :

H. déplasmatisées = H^1 : 50 H^2 : 44

5e *Examen* (4 *mai*). — Cholestérine : 1 gr. 15.
Résistance globulaire :

H. déplasmatisées = H^1 : 52 H^2 : 44

Traitement. — Du 8 au 28 février, la malade fut soumise à un régime riche en cholestérine et prit en outre de la cholestérine en nature à la dose de 1 gramme, puis rapidement de 2 grammes par jour; elle prit ainsi en tout 30 grammes de cholestérine. Pendant ce traitement, on vit la résistance globulaire se relever ainsi que le taux de la cholestérinémie, tandis que l'ictère diminuait. Mais le 24 février, la malade eut une sorte de grippe avec céphalée, troubles gastriques, toux, fièvre à 38°5; bien que ces accidents fussent passagers et bien que le traitement par la cholestérine fut continué, on vit l'ictère foncer à nouveau, tandis que la résistance globulaire et le taux de la cholestérinémie s'abaissaient parallèlement.

On essaya ensuite sans succès le traitement par le corps jaune. Depuis quelque temps, la malade est soumise au traitement ferrugineux, dont l'action ne peut être encore jugée.

Le traitement spécifique a été institué à plusieurs reprises; sauf peut-être tout à fait au début de l'affection, il n'eut que peu d'action sur l'ictère.

Obs. VIII. — (Inédite).

Mme M..., 32 ans, cuisinière, entre dans le service de M. le Professeur Chauffard, le 31 janvier 1913 présentant de l'ictère et des douleurs abdominales du côté gauche, tous les signes s'étant montrés après un accouchement survenu le 22 décembre 1912.

Antécédents héréditaires. — Mère morte en couches, à 36 ans, après 14 grossesses. Père diabétique, mort à 74 ans.

10 frères et sœurs morts en bas âge.

3 vivants et bien portants.

Antécédents personnels. — La malade a été bien portante jusqu'en 1911, réglée à 17 ans 1/2, elle s'est mariée à 18 ans 1/2. Elle a toujours été très robuste.

Quatre grossesses de 1901 à 1911; les quatre enfants meurent de

2 à 18 mois, de méningite. Chez le dernier on aurait trouvé un gros foie, une grosse rate et soupçonné la syphilis.

Une cinquième grossesse en 1912 terminée à 7 mois (enfant macéré).

On ne trouve aucun autre signe de tuberculose, de syphilis, pas de jaunisse ou même de subictère. Pas d'éthylisme.

Le début de la maladie actuelle semble remonter à 1911. Lors de la quatrième grossesse, la malade a été anémiée, subictérique, avec des douleurs articulaires légères, mais sans fièvre. Vers le huitième mois, l'état, d'abord stationnaire, s'aggrave, l'ictère augmente, le foie devient douloureux.

Le 22 août 1911, elle entre à la clinique Tarnier, présentant une douleur au niveau de la région vésiculaire continuelle avec paroxysmes, datant de 8 jours; mais pas de vomissements.

A l'examen, on note alors un ictère intense, mais sans décoloration des matières.

Les urines sont couleur acajou.

Le foie est gros et douloureux surtout dans la région vésiculaire. Il y a à ce niveau de la défense musculaire.

La rate n'aurait pas été hypertrophiée.

Dépression générale, traits tirés, langue sèche.

Légers œdèmes des membres inférieurs.

Pas d'élévation marquée de la température : 37°7.

Pouls régulier.

Pas d'albuminurie.

Les reins, les poumons, le cœur ne présentent rien à signaler.

On pense alors à une cholécystite, liée à une colibacillose gravidique et l'état s'étant aggravé, les vomissements ayant fait leur apparition, on décide d'intervenir.

A l'opération (24 août 1911) : foie volumineux sous son bord antérieur; la vésicule, non adhérente et de volume normal, est reconnue, ponctionnée et drainée.

La bile vésiculaire se montre assez fluide, mais filante, verdâtre sans flocons.

Le surlendemain (26 août) accouchement au 8e mois, d'une fille porteur d'un gros foie, d'une grosse rate, qui mourut 2 mois après à l'hôpital Broca (à l'autopsie, lésions de syphilis héréditaire).

Chez la mère, suites opératoires normales, mais le septième jour (3 septembre 1911) apparition d'une roséole syphilitique caractérisée.

Le Wassermann se montre alors fortement positif.

Une série de piqûres d'huile grise font disparaître les lésions spécifiques, et en octobre 1911, la malade rentre chez elle.

A cette époque (octobre 1911), l'état général est redevenu bon; elle n'a ni douleurs, ni troubles digestifs et peut reprendre ses occupations, gardant cependant un teint subictérique et restant parfois sujette à la dyspnée d'effort.

En octobre 1912, elle est encore enceinte de 5 mois; son ictère s'accentue brusquement, elle est prise de vomissement bilieux et ressent une douleur au niveau du foie.

Le 30 *octobre*, elle entre de nouveau à la clinique Tarnier.

Le foie est douloureux, déborde seulement de un travers de doigt,

La rate énorme, perceptible au palper (hauteur : 19 centimètres); elle est dure, mais non douloureuse. Sans circulation veineuse, collatérale sans ascite.

Les poumons sont normaux.

Au cœur, souffle extracardiaque léger. Tension artérielle (13-7, au Pachon).

Langue blanche, haleine fétide, diarrhée avec selles très colorées, fétides.

Examen du sang :

Globules rouges.	2.820.000
Globules blancs.	8.300

Equilibre leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles. . .	71	p. 100
— éosinophiles. . .	2	—
Mononucléaires	16	—
Lymphocytes.	10	—

Urines très rouges : pigments biliaires : abondants. Urobiline : traces. Albumine : 0 gr. 20. Pas de pus.

Température 38° à l'entrée, tombe à 37° ensuite.

Dans les jours suivants, l'ictère diminue, les douleurs disparaissent. La malade sort le 13 novembre pour rentrer à nouveau, *le* 22 *décembre* 1912 et accoucher le lendemain d'un enfant mort et macéré pesant 1.800 grammes. Placenta 470 grammes. Suites de couches normales.

Le 29 *décembre*. — L'ictère léger persiste. Les matières sont colorées, les urines acajou. *La rate* est grosse, non douloureuse. *Le foie* déborde de 2 travers de doigt les fausses côtes. L'état général est bon. Chez elle, vers le 15 janvier, elle est prise de douleurs dans le côté gauche; ces douleurs augmentent d'intensité sans vomissements ni nausées; elle entre à Saint-Antoine.

Le 31 *janvier* 1913, elle présente : un ictère généralisé, avec matières colorées et urines un peu foncées.

Une contracture abdominale prédominante au niveau de la rate, marquée aussi au niveau du foie, douloureux et gros, débordant les fausses côtes de 5 travers de doigt, mais non dur (ligne mamelonnaire : 18 centimètres).

La rate, très volumineuse, perceptible au niveau de l'abdomen, mesure 30 centimètres sur 16, très douloureuse, impossible à palper à cause de cette douleur et de la contracture pariétale. Elle est dure, à bords nets, sans souffle splénique, ni signes de périsplénite. Mais il n'y a pas de fièvre, 37°. Le pouls est à 88. Pas de dyspnée. Le faciès est tiré, grippé. Au cœur, léger souffle extracardiaque. Rien aux poumons.

Sous l'influence du repos, de la diète lactée, de la glace sur la région splénique, les douleurs diminuent.

1er *février* 1913. — La douleur hépatique a disparu, la douleur splénique est atténuée. La paroi est souple, la rate est perceptible et semble avoir diminué de volume.

Examens de laboratoire.

Réaction de Wassermann très fortement positive. Intradermoréaction à la tuberculine négative.

1er *Examen du sang.* — (3 *janvier*).

Hémoglobine : 70 p. 100 (Tallqvist);

Résistance globulaire en déplasmatisées : (pourcentage normal).

H^1. . . 66	H^2. . . 62	H^3. . . 54

Globules rouges	3.360.000
Globules blancs	13.800

Hématies granuleuses : 30 p. 100.

Hémolysines : ni isolysines, ni autolysines.

Pas d'auto-agglutination.

2e *Examen du sang* (15 *février*).

Hématies		3.810.000
Globules blancs		16.800
dont : Polynucléaires	62	p. 100
Grands mononucléaires	2	—
Moyens mononucléaires	32	—
Éosinophiles	3	—
Myélocytes	1	—

Résistance globulaire : $H^1 = 65$.
Hématies granuleuses : 18 p. 100.
Microcythémie : diamètre moyen $5^{\mu}76$.
Hémolysines : ni isolysines ; ni autolysines.
Sérum sanguin. — Urobiline, nette. Cholestérine : 1,15.
Urines. — Pas de pigments biliaires. Pas d'albumine. Urobiline abondante.
22 *février*. — $H^1 = 62$.
La malade mise au traitement spécifique (hectine) quitte le service en bonne santé, mais sans que l'ictère ait complètement disparu.

I

ICTÈRES HÉMOLYTIQUES CONGÉNITAUX

Obs. IX. — (Inédite).

Armand J..., 22 ans, employé des Postes, entre le 3 juin 1913, salle Dieulafoy.

Ce malade est envoyé à M. Chauffard pour un subictère datant de sa naissance.

Antécédents héréditaires. — Son père se porte bien, mais comme le malade, il a le teint et les yeux jaunes.

Un de ses oncles paternels serait également jaune. Aucune autre personne de sa famille n'a ou n'aurait présenté de jaunisse.

Sa mère, bien portante, n'a jamais fait de fausses couches.

Antécédents personnels. — On n'y relève aucun détail particulier; bonne santé constante. Le malade est très affirmatif sur le point qu'il n'a présenté aucun des symptômes qui peuvent faire penser à la syphilis.

Histoire de la maladie. — Les premiers malaises présentés par le malade remontent à 2 ans. Après avoir, au cours de ses fonctions, longtemps travaillé à la lumière électrique, il éprouve des sensations visuelles fréquentes d'éblouissement, il a un brouillard devant les yeux, surtout l'œil droit et il croit par instants voir devant lui ce qu'il compare à de longs filaments (?).

Ayant en outre observé lui-même que sa pupille gauche était beaucoup plus large que la droite, il va à la consultation du dispensaire Furtado-Heine, où, revu à plusieurs reprises, on n'aurait constaté chez lui aucune lésion du fond de l'œil.

Cet examen a été confirmé par M. le Docteur Valude aux Quinze-

Vingts. Voici la note qui nous a été remise à ce sujet par son assistant M. Lavat que nous remercions de son obligeance :

Œil gauche. — Argyll-Robertson unilatéral occasionnant une inégalité pupillaire variable.

Réflexe photomoteur aboli. Réflexe à la convergence conservé. Pupille en mydriase légère, VOG + ID conv. = I. Fond d'œil. Pas d'altération ophtalmoscopique. Papille normale.

Œil droit. — Réflexes normaux. Vision + 0,50 = I. Normal à tous points de vue.

Il ne lui a pas été fait de ponction lombaire et le Wassermann, dit-il, aurait été négatif. C'est après un examen qui n'aurait fait conclure à aucune lésion oculaire qu'il est adressé à M. le Professeur Chauffard dans son service.

Le malade est d'une taille plutôt un peu inférieure à la moyenne Les mains, les pieds sont plutôt petits, mais on ne pourrait ici parler d'infantilisme.

A son entrée, interrogé au sujet du subictère qu'il présente, il rapporte avoir toujours entendu dire que cette jaunisse datait de sa naissance. Il ne s'est jamais agi d'ictère foncé mais toujours d'un subictère variable dans son intensité au point de disparaître quelquefois presque complètement. Mais il n'a pas noté d'influences particulières agissant sur ces modifications en plus ou en moins. Les matières ont toujours été normalement colorées.

A L'EXAMEN. — *Le foie* n'est pas gros; il ne déborde pas le rebord costal, il n'est pas sensible à la palpation. Absence de points douloureux soit hépatiques, soit vésiculaires. D'ailleurs, on ne relève aucune notion de crises douloureuses antérieures, hépatiques ou vésiculaires.

La rate est dure, hypertrophiée, dépasse le rebord costal; elle est palpable dans le flanc gauche mais n'atteint pas la crête iliaque. Elle est mobile, non douloureuse; il n'existe aucun antécédent de crises douloureuses spléniques.

Examen oculaire. — Pupille gauche dilatée ne réagissant pas à la lumière. Pupille droite normale, réagit normalement. Pas de troubles de la musculature externe. Pas de céphalée.

Réflexes. — Rotuliens normaux. Achilléens, peut-être un peu diminués.

Aucun stigmate auditif, oculaire, osseux, n'est relevé sur lui. La température est normale.

Les urines sont en quantité normale. Ne donnent pas la réaction de Gmelin. La recherche de l'urobiline est nettement positive.

6 *juin.* — Réaction de Wassermann *positive.*

Recherche de la résistance globulaire :

H¹. . . 58 H². . . 50 H³. . . vers 30

Hématies granuleuses : de 12 à 15 p. 100.
Hémoglobine (au Tallqvist) : 80 p. 100.
Examen du sang :

Globules rouges		3.500.000
Globules blancs		9.500
dont : Polynucléaires	70 p. 100	
Lymphocytes	20 —	
Moyens mononucléaires	10 —	

Hémolysines. — Ni autolysines, ni isolysines.
Examen chimique du sérum (M. Grigaut) :

Cholestérine	1,04	
Urée	0,50	Coefficient azoturique 75 p. 100
Azote total	0,50	
— de l'urée	0,316	
— résiduel	0,237	

Urobiline : en forte proportion.
Pigments biliaires : présence.

Le 13 juin, ponction lombaire. — Sans tension marquée, malgré la minime soustraction, elle détermine une violente céphalée qui se prolonge pendant 8 jours. Les deux premiers jours, vomissements bilieux, sans signe de Kernig, ni raideur de la nuque.

Examen du liquide céphalo-rachidien : clair. Pas d'hyperalbuminose. Lymphocytose normale (à la cellule de Nageotte).

Une fois ces malaises dissipés, on institue un traitement par le Néo-Salvarsan.

Le 5 juillet. — Injection de Néo-Salvarsan. Quelques jours après, résistance globulaire :

H¹. . . 64 H². . . 62 H³. . . 54

Les hématies granuleuses, en quantité notable, n'ont pas été exactement numérées.

Intradermo-réaction à la tuberculine. — Négative.

Le 20 juillet. — La résistance globulaire débute encore à 64.

Deux autres injections de 0, 45 de Néo-Salvarsan sont faites et bien supportées.

Examen du sang :

Globules rouges		3.400.000
Globules blancs		9.700
Polynucléaires	71 p. 100	
Grands mononucléaires	1 —	
Mononucléaires moyens et Lymphocytes	20,5 —	
Éosinophiles	5,5 —	
Hématies nucléées	0,5 —	
Mastzellen	2 —	

Le 24 juillet. — Wassermann : légèrement positif.

Le malade quitte le service et part à la campagne avec un traitement ferrique. A la sortie, son ictère est toujours aussi marqué.

Il est revu le 3 novembre. Le subictère est plus accentué. Sa peau est d'un jaune pâle, mais accusé. Les yeux sont plus jaunes qu'il y a trois mois. Il rapporte avoir éprouvé une amélioration lors de ses vacances coïncidant avec la médication ferrugineuse. Mais depuis il se sent fatigué. Les signes oculaires subjectifs persistent.

Examen du sang.

Globules rouges		3.440.000
Globules blancs		16.000
Polynucléaires	72,5 p. 100	
Éosinophiles	5,5 —	
Mastzellen	0,5 —	
Lymphocytes	9,5 —	
Moyens mononucléaires	7,5 —	
Grands mononucléaires	4,5 —	

Résistance globulaire :

Sang total : H^1. . . . 68 H^2. . . . 60

Déplasmatisées { H^1. . 68 H^2. . 64 H^3. . 56
H totale entre 40 et 50 macroscopique.

4 *novembre. — Examen du sérum* (M. Grigaut). — Cholestérine 1 gr. 04. Traces d'urobiline.

Hémolysines : ni autolysines, ni isolysines. Pas d'auto-agglutination des hématies.

Globules rouges : anisocytose. Peu de Poïkilocytose. Polychromatophilie.

Hématies granuleuses : 12 p. 100 environ.

Diminution nette du diamètre moyen des hématies.

Il est remis au fer.

Une cuti-réaction à la luétine de Noguchi reste négative.

Il revient le 23 novembre, se sentant amélioré par la médication ferrique. Cependant la fragilité est la même :

H^1. . . 68 H^2. . . 64 H^3. . . 58

Dans le sérum : ni isolysines, ni autolysines, ni auto-agglutination des hématies.

Hématies granuleuses : 15 p. 100 environ dans le sérum. Cholestérine : 1,36.

On propose au malade un traitement radiothérapique contrôlé par l'examen hématologique.

Obs. X. — (Inédite).

M... Firmin, âgé de 50 ans, cantonnier. Ce malade entre dans le service pour un ictère hémolytique congénital, en rapport avec deux ictères hémolytiques congénitaux, existant chez ses deux filles jumelles, actuellement dans le service.

Son ictère date de sa naissance.

Antécédents héréditaires. — Son père était bûcheron, de constitution très robuste, n'ayant jamais présenté de maladies connues. Il avait 41 ans au moment de la naissance du malade et était très bien portant alors. Mort à 78 ans, après quelques jours de maladie.

Sa mère : toujours bien portante. A eu 6 enfants, n'a pas eu de fausses couches, est mort à 78 ans sans maladie antérieure, de vieillesse et d'épuisement.

Les frères et sœurs du malade au nombre de 5, tous plus âgés que lui. Les 5 premiers sont nés de 2 ans en 2 ans.

Le 1er, mort à 19 jours : pas de convulsions. Le 2e garçon vivant, bien portant : ni jaune, ni anémique : il a 2 enfants et petits-enfants normaux. La 3e une fille, est bien portante et a des enfants normaux. Le 4e garçon, serait toujours un peu pâle, mais bien portant cependant. La 5e fille, bien portante jusqu'à 42 ans : a une fille bien portante. Elle est morte à 12 ans à la suite de surmenage et de misère physiologique. Enfin, le malade actuel est le 6e et le dernier, né 6 ans après la précédente.

Antécédents personnels. — Dès sa naissance, le malade était jaune ; son ictère était déjà assez accentué d'un jaune tirant sur le vert. Cet ictère a duré toute sa vie et a présenté une évolution intéressante (que nous reprendrons plus loin).

En dehors de cet ictère, le malade n'a jamais présenté d'autres maladies. Pas de signes de bacillose; il n'a jamais toussé ni craché de sang, pas de faiblesse générale. Etant cantonnier, il a un travail très pénible et dur et il l'a toujours fait sans trop de fatigue.

Comme spécificité, on ne retrouve aucun commémoratif de chancre ou de roséole. Comme accident douteux, on retrouve, en 1901 : un bouton au niveau de la malléole interne gauche; a évolué en 6 semaines; il a grossi, s'est ulcéré, et a guéri après des applications de sublimé. Il avait présenté auparavant un œdème des jambes accentué, remontant aux genoux et s'accompagnant d'hydarthrose avec douleurs très vives.

Comme enfants : a eu 2 enfants jumelles en 1896 (Obs. XI, XII), puis une 3e en 1905 (Obs. XIII) (ictères hémolytiques chez les jumelles).

La femme du malade a d'abord été très bien portante dans sa jeunesse; elle faisait partie d'une famille dans laquelle on ne retrouve pas de signes pathologiques importants. Son père est mort d'accident; sa mère a 70 ans en ce moment, est bien portante (pas de fausse couche). Toujours bien portante jusqu'à sa première grossesse en 1896. Grossesse pénible avec accouchement long et douloureux (grossesse gémellaire). A la suite, phlébite et hémorragie; 6 semaines après : pleurésie droite. A duré 1 mois (pas de ponction). La malade semble s'être rétablie assez bien; elle ne toussait ni ne crachait. 2e grossesse en 1904, normale et accouchement, puis 2e pleurésie droite qui, cette fois, a duré plus longtemps; mal rétablie.

Depuis : elle a toujours été très faible, toussant beaucoup et crachant : hémoptysies, dyspnée et bronchites.

Histoire de l'ictère du malade. — Cet ictère qui date de sa naissance a évolué sans grande variation jusqu'à ce jour. Il a présenté cependant une série de crises douloureuses plus ou moins vives, s'accompagnant en général de modifications de l'ictère.

Crises douloureuses abdominales : Jusqu'à 20 ans (1883), le malade n'a ressenti que de vagues douleurs. En 1883 : 1re crise violente. De 1883 à 1901, quelques crises passagères. En 1901 : 2e crise violente, — une des plus fortes de toutes, — quelques mois après l'épisode ulcéreux qui l'avait fait entrer à l'hôpital. En 1904 (août) : 3e crise la plus violente. Entre 1904 et 1912, crises légères durant quelques heures. En 1912 : crise calmée assez rapidement par des compresses d'eau chaude. En 1913 (octobre) : crise la plus récente à la suite de laquelle nous le voyons.

On peut résumer ces crises de la façon suivante : elles débutent souvent à l'occasion d'une contrariété; c'est ainsi que la dernière a débuté quand le malade eut appris que sa fille venait d'entrer à l'hôpital.

Le premier symptôme qu'il ressent est, en général, du ballonnement du ventre, pouvant durer quelques heures et apparaissant souvent après un repas abondant.

Puis, apparition de douleurs abdominales vagues qui vont en augmentant d'intensité : le maximum est toujours à la fin de la crise et elles cessent alors toujours brusquement après 4 à 5 heures.

Ces douleurs ont leur maximum un peu au-dessus de l'ombilic, avec irradiations à gauche. Il ressent aussi assez souvent une sensation de tension abdominale; de plus, il lui semble qu'« un poids comprime ses intestins et bascule quand il marche ».

Signes concomitants. — Il n'urine pas pendant la crise; les urines qu'il rend ensuite sont très peu abondantes, épaisses, plus claires que généralement, puis rougissent. A la suite de ces crises, il est constipé, pendant 24 heures au minimum. Ses matières sont alors jaunes et rougissent à l'air (teinte rose de Chine).

Quant à l'ictère, il augmente en général d'intensité.

Examen général. — L'ictère qu'il présente, en ce moment, est clair sur le corps et la face : il a des parties plus pigmentées (membres, côté du thorax).

Le *foie* : ne dépasse pas le rebord costal, un peu sensible, assez dépressible. La *rate* : très grosse, arrivant presque à l'ombilic, dimensions : 25 sur 12 centimètres. L'*abdomen* : non douloureux. Aux *poumons* : rien d'anormal. Au *cœur* : rien d'anormal. Pouls à 88. Pression artérielle : 15-6. L'intradermo-réaction à la tuberculine reste négative.

Examen des yeux. — Réflexes normaux, vision normale. Pas de troubles ophtalmoscopiques.

Examen des urines. — *Coloration* très teintée en rouge; on voit même un dépôt rose. *Urobiline*, pas de pigments biliaires.

Matières fécales. — Le malade, actuellement constipé, rapporte que ses matières sont habituellement colorées, en jaune d'abord, puis qu'elles rougissent rapidement à l'air.

Examen du sang. — Wassermann positif avec trois antigènes.

HÉMATOLOGIE

Résistance globulaire :

H^1. . 64 H^2. . 60 H^3 . . 50 H macrosc. totale vers 40

Hémolysines :

Autolysines.	1/4 H. = H_0	1/2 H. = H_0
Isolysines	1/4 H. = H_0	1/2 H. = H_0

(ni par le procédé classique, ni le procédé Widal-Weissenbach).

Pas d'auto-agglutination des hématies.

Hématies granuleuses : 20 à 25 p. 100 environ.

Légère polychromatophilie.

Légère anisocytose, pas de poïkilocytose.

Diamètre moyen des hématies : (sans mensuration exacte) paraît diminué.

Globules rouges		3.180.000
Globules blancs		10.000
dont : Polynucléaires	82 p. 100	
Lymphocytes	10 —	
Grands mononucléaires	8 —	

Pas d'éosinophiles. Pas d'hématies nucléées. Pas de myélocytes.

Hémoglobine : 70 à 80 p. 100 (Tallqvist).

Examen chimique. — Cholestérine du plasma : 1,17. Cholestérine des globules rouges : 1,21.

Dans les jours qui suivent, le malade, mis au repos, déjaunit un peu, les urines prennent une teinte orangée, sont transparentes, le dépôt au fond du bocal disparaît.

Le 18 novembre. — Injection intraveineuse de Néo-Salvarsan 30 centigrammes. Le lendemain, la température s'élève à 38°, le malade éprouve un léger malaise général, mais surtout il accuse une sensation de tension au niveau de l'hypochondre gauche. La rate se montre un peu sensible à la palpation. Les urines deviennent plus hautes en couleur, sans donner la réaction de Gmelin.

Examen du sang le 20 novembre. — Résistance globulaire :

H^1. . . 68 H^2. . . 60 H^3. . . 52

H macroscopiquement totale vers 40

Hématies : granuleuses 15 p. 100 environ avec légère poïkilocytose. Anisocytose et polychromatophilie.

Pas d'isolysines. Pas d'autolysines. Pas d'auto-agglutination des hématies. Coagulation plasmatique du sérum.

Dans les jours qui suivent, ces phénomènes rétrocèdent. L'ictère diminue. La rate, moins tendue, n'est plus sensible. Les urines redeviennent claires, et le 28 novembre, le malade, mis au traitement ferrugineux, quitte le service.

Obs. XI — (Inédite).

Renée M.., 17 ans.

La malade entre le 6 octobre 1913 pour ictère et ulcération à la face interne du cou de pied droit.

Antécédents héréditaires. — Grands parents bien portants.

Père ictérique depuis son enfance, cantonnier: fait l'objet de l'observation précédente, pas d'éthylisme.

Mère, 38 ans, non ictérique.

Deux sœurs : l'une jumelle, ictérique depuis son enfance (Obs. XII); l'autre, âgée de 8 ans, non ictérique (Obs. XIII).

Antécédents personnels. — Coqueluche dans l'enfance, rougeole à 12 ans, ictère depuis son enfance.

Évolution de l'ictère. — Cet ictère varie d'intensité au moment de crises douloureuses, survenant irrégulièrement depuis l'enfance. Tantôt ces crises surviennent à quelques jours d'intervalle, tantôt la malade reste plusieurs mois sans souffrir. Ces douleurs persistent pendant 2 jours environ et consistent en brûlures vives dans l'hypochondre gauche, au niveau de la rate, accompagnées de douleurs moins vives dans l'hypochondre droit.

Le lendemain des crises douloureuses, l'ictère devient plus foncé et persiste ainsi pendant une huitaine de jours, pour redevenir plus clair ensuite. En même temps, les matières se décolorent complètement, deviennent complètement blanches; cette décoloration persistait 48 heures environ. Les urines deviennent aussi plus rouges que normalement.

La rate, dimensions : 16 sur 12 centimètres, serait hypertrophiée depuis le jeune âge de la malade.

Le foie, dimensions : 11 centimètres, augmenterait de volume au moment des crises douloureuses pour diminuer ensuite.

Actuellement, la malade présente une teinte jaune uniforme des téguments, teinte subictérique. Les conjonctives et la muqueuse de la face inférieure de la langue sont également teintées.

Système digestif. — Appétit bien conservé. La malade, ainsi que sa sœur jumelle, aurait depuis sa naissance un dégoût marqué pour la viande et les matières grasses.

Evolution de l'ulcération de la jambe. — Début vers le 15 août (il y a deux mois) par des démangeaisons au niveau du cou-de-pied droit. La malade se gratte et s'écorche. Il s'écoule de la plaie un suintement sanguin et depuis ce moment, la malade continue à enlever chaque

jour la croûte qui se forme sur la plaie. La lésion augmente ainsi peu à peu. Elle est douloureuse, mais la malade ne se soigne pas au début, continuant à marcher et à travailler.

Actuellement, on constate sur la face interne du cou-de-pied droit au-dessus de la malléole interne, une ulcération étendue, en forme de poire, couchée horizontalement dans l'axe du membre.

Dimensions maxima $\begin{cases} 6 \text{ cm. } 3 \\ 4 \text{ cm. } 5 \end{cases}$

L'ulcération a des bords nets, réguliers, formant un léger bourrelet, mais non taillés à pic. Le centre est rouge.

7 *octobre*. — *Wassermann* : positif.

La malade ne présente pas de signes de syphilis héréditaire. Les dents, le nez, la voûte palatine sont normaux. La malade a seulement un front assez légèrement fuyant. Elle n'est pas réglée. Aucun système pileux au pubis et aux aisselles, mais ne présente aucun autre stigmate en dehors de ces caractères d'infantilisme.

8 *octobre*. — *Examen du sang*. — Résistance globulaire :

H^1. .	62	H^2. .	56	H^3 . .	50	H totale. .	38

Hémoglobine (Tallqvist) : 50 p. 100.

Hématies granuleuses : 12 à 15 p. 100 sur 10 champs.

Pas d'autolysines ni d'isolysines.

(Procédé classique et procédé Widal et Weissenbach.)

Globules rouges		3.520.000
Globules blancs		8.800
Polynucléaires neutrophiles . .	55 p. 100	
Grands mononucléaires	6 —	
Mononucléaires moyens	24 —	
Lymphocytes	8 —	
Éosinophiles	1 —	
Mastzellen	1 —	
Formes transitoires	5 —	

Urines :

Pigments biliaires .	0	Albumine.	0
Urobiline	++	Sucre	0

10 *octobre*. — 0 gr. 20 de Néo-Salvarsan.

La piqûre est bien supportée, pas de céphalée, pas de vertiges. La malade a une légère poussée fébrile le soir, 37°8.

11 *octobre.* — La malade a toujours la même teinte subictérique; aucune suite à l'injection. Température 36°8.

13 *octobre.* — Etat général toujours bon. Selles jaune-clair, semi-liquides, urines normales. Aucune douleur. Tension artérielle : 13-7,5.

On fait une application locale sur l'ulcération de poudre de Néo-Salvarsan, cette application est très douloureuse.

14 *octobre.* — *Examen du sérum* (M. Troisier) :

Apparition d'une isolysine. Hémolyse rose en 1 heure. Pas d'autolysine.

17 *octobre.* — La malade présente depuis hier une teinte ictérique plus foncée. Aujourd'hui, l'ictère est uniformément jaune franc assez foncé. Les muqueuses elles-mêmes sont plus colorées. Les urines sont rouge foncé, présentant la réaction de Gmelin, avec un disque de pigments vert-noir. Les selles sont jaunes-clair.

La malade a été prise la nuit de vomissements s'accompagnant d'une douleur vive au niveau de la vésicule et au niveau de la rate. *Le foie* semble augmenté de volume, douloureux, assez tendu; le maximum de douleur est nettement au niveau de la vésicule. *La rate* est très hypertrophiée, douloureuse à la palpation et à la percussion.

Dimensions : $\frac{15}{19}$ cm.

Pas de température. Pouls : 76.

Tension artérielle = 14-7.

Examen du sérum. — Urée : 0,40. Cholestérine : 1,25.

18 *octobre.* — L'ictère reste stationnaire. Les urines sont toujours foncées; matières jaunes; la douleur vésiculaire s'est sensiblement atténuée. Le volume de la rate n'a pas changé.

Examen du sérum. — Recherche de l'isolysine H_o. L'isolysine a disparu. Pas d'autolysine.

Globules rouges		2.550.000
Globules blancs		7.500
Polynucléaires	66 p. 100	
Grands mononucléaires	1 —	
Moyens mononucléaires	32 —	
Eosinophiles	1 —	

Résistance globulaire :

H^1. . 60 H^2. . 50 H^3. . 40 H. totale. . 34

Hémoglobine (au Tallqvist) : 50 p. 100.

19 *octobre.* — La malade est redevenue subictérique. Les urines sont claires. La malade ne souffre plus de sa vésicule. La rate semble diminuer légèrement.

20 *octobre.* — L'ulcération n'a pas régressé par l'application du Néo-Salvarsan. On fait un pansement à l'emplâtre de Vigo. Etat stationnaire de la rate.

27 *octobre.* — Injection intraveineuse de 0 gr. 20 de Néo-Salvarsan bien supportée; céphalée légère le lendemain. Pas de température.

31 *octobre.* — Recherche des hémolysines (Procédé classique).

Pas d'autolysines.

Isolysines : absentes avec un premier témoin, très faible Hμ, avec les globules d'un autre témoin.

6 *novembre.* — La rate a repris son volume primitif depuis le 26 octobre et n'a pas été influencée par l'injection de Néo-Salvarsan. Depuis le pansement à l'emplâtre de Vigo, l'ulcération a beaucoup diminué.

Dimensions : $\frac{2 \text{ cm. } 1/2}{2}$

L'ulcération n'est plus douloureuse et en voie de guérison.

4 *novembre.* — *Examen du sang* :

Hémoglobine (Tallqvist) : 75 p. 100.

Globules rouges	3.580.000
Globules blancs	18.000

Résistance globulaire :

H^1. . 62 H^2. . 50 H^3 . . 46

Hématies granuleuses : 10 à 15 p. 100 (sur 10 champs).

Diamètre moyen des hématies : 7μ.

Polynucléaires neutrophiles	62 p. 100
Polynucléaires éosinophiles	1 —
Grands mononucléaires	5 —
Moyens mononucléaires	30 —
Mastzellen	1 —
Myélocytes	1 —

16 *novembre.* — Nouvelle injection de Néo-Salvarsan. L'ulcération de la jambe droite est complètement cicatrisée.

29 *novembre.* — *Examen du sang.* — Fragilité globulaire :

H^1. . 68 H^2. . 64 H^3. . 60

Pas d'isolysines. Pas d'autolysines.

Hématies granuleuses : 15 p. 100 environ. Anisocytose. Peu de poïkilocytose. Légère polychromatophilie.

Examen oculaire le 13 *novembre* : VOD = I. VOG = I.

La rétine et la papille sont normales. Les réflexes sont normaux; pupilles égales.

Obs. XII. — (Inédite).

M. M... 17 ans, sœur de la précédente, entre pour subictère et douleurs hépatiques.

Antécédents héréditaires. — Grands parents non ictériques. Père ictérique de naissance, cantonnier; pas d'éthylisme. Mère 38 ans non ictérique, est atteinte de bacillose, semblant avoir débuté après la grossesse gémellaire, par une pleurésie droite. Rechute après sa seconde grossesse (il y a 8 ans). Depuis, elle serait en évolution de bacillose avec signes cliniques et expectoration.

Deux sœurs, l'une jumelle, ictérique depuis son enfance (soignée dans le service actuellement) (Voir Obs. XI et XIII); l'autre, âgée de 8 ans, non ictérique, bien portante.

Antécédents personnels : rougeole, scarlatine, oreillons pendant l'enfance; méningite, à l'âge de 3 ans(?).

Histoire de la maladie. — La malade souffre de crises douloureuses accompagnées de poussées d'ictère plus foncé, survenant depuis son enfance tous les mois environ. Actuellement, tous les 2 à 3 mois. La crise débute par des douleurs siégeant à l'épigastre et dans l'hypochondre droit, au niveau du foie. La malade n'a jamais souffert de l'hypochondre gauche.

Ces douleurs consistent surtout en brûlures, quelquefois en sensation de pression violente de serrement, sans irradiation à l'épaule, ni au bras, ni dans le dos.

Elles durent un quart d'heure environ.

Le lendemain apparaît une coloration plus foncée des téguments, d'une façon uniforme; les conjonctives sont également teintées. Cette coloration dure 2 à 3 jours.

Pendant ces crises, les selles ne sont jamais décolorées; les urines prennent une teinte très foncée que la malade compare même « à de la boue ».

Le foie, à ce moment, augmenterait de volume. La malade ne vomit jamais. La dernière crise a eu lieu vers la fin d'octobre (il y a 15 jours).

État actuel. — Elle présente une teinte jaune assez marquée des téguments et des muqueuses. *Le foie* n'est pas douloureux ; il présente un volume normal : 11 centimètres. *La rate* est hypertrophiée, difficile à délimiter nettement. Elle semble avoir 10 centimètres de largeur sur 15 centimètres de long, elle n'est pas douloureuse. Les selles sont colorées normalement. Les urines présentent une teinte acajou.

En mai 1913 est apparue, à l'angle externe de l'œil droit, une petite tumeur, sous forme d'un petit bouton rougeâtre, non douloureux, mais entraînant du prurit local.

Au bout d'un mois, cette tumeur avait pris le volume d'une noisette, non douloureuse, mais gênant la vision.

Le 1er *octobre*, la malade a été opérée (ablation de la tumeur).

Actuellement, on constate à l'angle externe de l'œil droit, une cicatrice allongée, brunâtre, non douloureuse, souple. Il n'existe à ce niveau aucun nodule.

Système digestif. — L'appétit est bien conservé. Pas d'amaigrissement ; la malade, ainsi que sa sœur, éprouve un dégoût marqué pour les matières grasses et la viande.

Ne vomit jamais. Pas de diarrhée, plutôt de la constipation, les selles ont toujours été colorées.

Appareil respiratoire : normal. *Appareil circulatoire* : cœur : normal ; tension artérielle : 15-9.

Urines : albumine = 0. Urobiline : en grande quantité. Réaction de Gmelin : négative.

La malade est réglée depuis mai 1913 ; elle est presque impubère. Elle ne présente aucun signe osseux d'hérédo-syphilis : les dents sont normales ; voûte palatine normale ; pas d'exostoses ; tibias normaux. Le crâne est légèrement aplati dans le sens antéro-postérieur, le front est droit et présente une très légère bosse à droite.

Examen oculaire. — Inégalité pupillaire légère. La droite est plus grande que la gauche ; les réflexes sont conservés. Pas d'altération ophtalmoscopique, la rétine est claire.

Recherches biologiques. — La réaction de Wassermann pratiquée avec trois antigènes s'est montrée deux fois légèrement positive.

Examen du sang. — Résistance globulaire :

H^1. . . 64 H^2. . . 58 H^3. . . 42

Hémolysine : procédé classique et procédé de Widal et Weissenbach.

Ni autolysine : H_0.

Ni isolysines H_0.

Avec globules normaux et avec globules de sujets fragiles.
Pas d'auto-agglutination des hématies.
Hématies granuleuses : 16 à 20 p. 100 environ.
Diamètre globulaire moyen : paraît diminué.
Anisocytose. Polychromatophilie. Peu de poïkilocytose.

Globules rouges		3.340.000
Globules blancs		11.500
dont : Polynucléaires	65 p. 100	
Lymphocytes	28 —	
Grands mononucléaires	6 —	

Hémoglobine au Tallquist : 60 p. 100.
Examen chimique. — Plasma : cholestérine : 1,20.
Globules rouges : cholestérine : 1,30.
17 *novembre.* — Cuti-réaction à la luétine de Noguchi : négative.
18 *novembre.* — Injection de Néo-Salvarsan : 0 gr. 30.
19 *novembre.* — Injection bien supportée. La malade ne présente aucun trouble. Pas de réaction thermique. Température, 36°8. Pas de réaction douloureuse. L'ictère semble avoir un peu foncé. La rate ne semble pas s'être modifiée.
20 *novembre.* — La température monte subitement à 40°. Dans la nuit, la malade a eu des frissons, avec céphalée très vive, étourdissements, transpiration. La malade a éprouvé une douleur vive à l'épigastre, sans vomissements.
A l'examen. — On constate que l'ictère est un peu plus foncé, les urines sont plus rouges, les selles ne sont pas décolorées.
Examen des urines : Présence d'urobiline, ni pigments biliaires, ni albumine.
La malade accuse une douleur assez vive au niveau du flanc gauche. La rate est légèrement augmentée de volume, et surtout plus tendue en même temps que douloureuse à la palpation. Les douleurs sont plus vives à l'épigastre, mais semblent correspondre encore à la rate qui atteint en dedans la ligne médiane. Le foie n'est pas modifié.
Examen des poumons. — L'auscultation est normale : 24 respirations à la minute.
Cœur. — Normal. Pouls : accéléré, 130.
Au niveau de l'injection de Néo-Salvarsan, la peau est libre, de coloration normale. Pas d'induration.
21 *novembre.* — La température est redescendue à 37°2. Cette chute de température s'est accompagnée de transpiration abondante pendant la nuit. Actuellement l'état général est bon. L'ictère est un peu plus

clair ainsi que les urines. Les douleurs de l'hypochondre gauche sont moins vives. La rate est toujours ferme et tendue, mais semble avoir un peu diminué. La céphalée et les étourdissements ont disparu.

Examen hématologique (*le 20 novembre*). — *Résistance globulaire* :

H^1. . 68 H^2. . 58 H^3. . 50
H. totale macroscopiquement vers 40.

Hémolysines. — Pas d'autolysines. Présence d'une isolysine avec globules rouges humains normaux.

La recherche de cette isolysine s'est montrée négative par le procédé classique avec d'autres globules humains.

Tendance à l'agglutination des hématies mais banale, avec diverses hématies et non limitée à l'auto-agglutination.

Dans les jours qui suivent, rétrocession complète des phénomènes douloureux, l'ictère diminue, les urines redeviennent claires.

28 *novembre* 1913. — Nouvelle injection de Néo-Salvarsan : 0,30. 4 heures après l'injection, la malade ressent une céphalée très vive, avec étourdissements, bourdonnements d'oreille, frisson, transpiration assez intense. Dans la soirée, la malade a des vomissements bilieux qui durent toute la nuit. Vers 5 heures du soir, la température est à 37°7. La malade se plaint de douleur splénique légère. L'ictère ne se modifie pas.

29 *novembre*. — La malade présente le même subictère qui n'a pas foncé. Température 37° 9. La céphalée est encore intense.

La malade ne vomit plus, l'état général est satisfaisant. Les douleurs spléniques ont presque complètement disparu, mais la rate est dure, tendue, très hypertrophiée ; son bord droit dépasse l'ombilic de 2 centimètres environ. Elle présente *une hauteur de 12 centimètres*.

Le foie est normal. Les selles sont légèrement colorées, les urines sont un peu foncées. (Gmelin : négatif. Albumine : néant).

30 *novembre*. — L'état de la malade s'est peu modifié. La rate est toujours volumineuse et tendue. L'ictère n'est pas modifié. Température : 37° 2.

1er *décembre*. — Le volume de la rate a diminué sensiblement ; sa hauteur n'est plus que de 9 à 10 centimètres. La rate est profonde, revenue à ses dimensions antérieures et a perdu de sa tension. Température : 36° 8.

Les urines, de coloration normale, ne présentent ni albumine ni réaction de Gmelin : Le subictère ne s'est pas modifié.

28 *novembre*. — *L'examen du sang*, pratiqué au cours de cette crise,

ne montre pas d'autolysines, ni d'isolysines. Mais la *fragilité globulaire* est marquée :

H^1. . 68 H^2. . 62 H^3. . 50
H. totale macroscopiquement vers 40.

Pas d'auto-agglutination des hématies. Hématies granuleuses, 12 p. 100 environ. Anisocytose et polychromatophilie; pas de poïkilocytose.

Obs. XIII. — (Inédite).

M..., Andrée, 8 ans (sœur des précédentes) entre pour être examinée présentant seulement une petite tumeur au niveau du poignet droit.

Antécédents héréditaires : (Voir l'observation de ses sœurs et celle du père (Obs. X à XII).

Antécédents personnels. — Fluxion de poitrine étant enfant; rougeole, coqueluche, scarlatine pendant l'enfance.

Jamais d'ictère.

Les urines et les selles ont toujours été normales.

Evolution de la tumeur du poignet. — Début il y a 3 ans, par un petit bouton rouge, ayant augmenté de volume peu à peu, mais ayant une tendance à diminuer depuis 6 mois.

Actuellement. — La malade présente, au niveau de la région interne et antérieure de l'avant-bras droit, un peu au-dessus du pli du poignet, une petite tumeur de la grosseur d'un gros pois, de couleur brun rougeâtre, sucre d'orge.

A la palpation, cette tumeur est dure, de consistance ferme, presque verruqueuse.

Cliniquement, on pourrait penser à une tuberculide chéloïdéenne, mais après biopsie, on a vu qu'il s'agissait d'un nævus.

L'état général est bon.

Appareil digestif. — Appétit bien conservé. Pas d'amaigrissement. Les selles sont normales. La rate normale; le foie normal, et les deux non douloureux.

Appareil respiratoire. — La malade a eu une fluxion de poitrine étant enfant, et serait sujette aux bronchites. Actuellement, les poumons sont normaux.

Appareil circulatoire. — Normal. Tension artérielle : 11-7.

Urines. — Jaune clair. Albumine : 0.

Intradermo-réaction. — Montre, au bout de 24 heures, une rougeur

assez marquée au lieu de la piqûre, d'une étendue d'une pièce de 1 franc environ; pas d'infiltration à la palpation.

Recherche des signes d'hérédo-syphilis. — La malade présente un front un peu olympien avec des bosses frontales assez marquées. La voûte palatine présente une crête longitudinale marquée entre les deux maxillaires. Pas d'exostoses. La dentition est normale.

La réaction de Wassermann est négative avec trois antigènes.

Examen biologique du sang. — *Résistance globulaire* :

H^1. . 42 H^2. . 38 H^3. . 30

Hémolysines. — N'ont pu être recherchées dans une quantité insuffisante de sérum.

Hématies granuleuses. — Environ 2 ou 3 p. 100.

Globules rouges. — Agglutinés par le sérum paternel (fragile); ne sont pas agglutinés par le sérum de sa sœur, Marg... (fragile); ne sont pas agglutinés par un sérum normal.

Globules rouges		4.450.000
Globules blancs		6.500
dont : Polynucléaires	54 p. 100	
Lymphocytes	36 —	
Mononucléaires moyens	10 —	

Hématies. — Diamètre normal, en apparence; n'ont pas été mesurées exactement.

Pas d'anisocytose. Pas de poïkilocytose. Pas de polychromatophilie.

Hémoglobine. — Au Tallqvist : 90 p. 100. Cuti-réaction à la luétine de Noguchi : négative.

18 *novembre.* — Il lui est fait une injection intraveineuse de 0 gr. 20 de Néo-Salvarsan qui ne provoque chez l'enfant aucune réaction générale ni locale; de même qu'aucune réaction à distance.

25 *novembre.* — Ablation du nævus du poignet; la biopsie examinée en a montré les caractères.

28 *novembre.* — L'enfant quitte le service.

Obs. XIV. — (M. le Professeur Chauffard) (Inédite).

D.., Georges, 20 ans tailleur, entre le 27 février 1912, à l'hôpital Saint-Antoine, parce qu'il est ictérique, et qu'il souffre d'une manière intermittente de son hypochondre gauche.

Dès l'âge de 5 ou 6 ans, il se plaignait de douleurs dans les hypochon-

dres avec prédominance à gauche; il reste alité 5 à 6 mois et présenta en outre de l'ictère, ictère qui ne l'a jamais quitté depuis, — du ballonnement abdominal et des alternatives de diarrhée et de constipation.

Les deux médecins qui le soignèrent à cette époque conclurent à une péritonite tuberculeuse.

Au bout de 5 à 6 mois, le malade put reprendre une existense à peu près normale avec cependant des crises passagères de douleurs dans les hypochondres prédominant en intensité et en fréquence, à gauche avec irradiations dans l'épaule gauche; jamais les selles n'ont été décolorées.

Cet état dura jusqu'en 1910. A cette époque, à la suite d'un voyage en chemin de fer de Paris à Marseille de violentes douleurs firent leur apparition dans l'hypochondre gauche et atteignirent leur maximum en 2 jours. Cette douleur gênait la respiration, irradiait dans l'épaule gauche.

Cependant le malade continuait à vaquer à ses occupations et remarqua qu'il souffrait moins debout que couché. Au bout de 8 jours, les souffrances disparurent.

En décembre 1911, le malade vint consulter à l'hôpital Saint-Antoine, parce qu'à la suite d'un surmenage physique (course à pied), les douleurs avaient réapparu dans l'hypochondre gauche. C'étaient des douleurs très intenses, gênant la respiration, la flexion du tronc en avant, irradiant dans l'épaule gauche et empêchant tout travail. Le malade constata encore que ces douleurs étaient moins fortes debout que couché et qu'il éprouvait un léger soulagement en renversant le tronc en arrière.

On lui conseilla d'entrer, mais le malade différa son admission à l'hôpital; on lui prescrivit une potion à base de chlorure de calcium qu'il prit pendant 15 jours environ; il y eut une amélioration sensible et il ne rentra, à l'hôpital Saint-Antoine dans la salle Béhier, du pavillon Moïana, que le 27 février 1912.

Etat actuel. — Les douleurs spontanées ont disparu; seule persiste une légère sensibilité profonde de la région splénique, à la palpation et à la percussion. Le malade disant que lorsqu'il se porte lui-même de légers coups en cette région, il a et a toujours eu une légère douleur.

A l'inspection, le sujet est nettement ictérique. Foie de dimensions normales à la percussion et à la palpation. *Rate* volumineuse, presque transversale, mesurant 16 × 21 centimètres. *Poumons* normaux. *Cœur* normal. *Urines* : foncées, aspect de sirop d'écorce d'oranges amères. Pas de sucre. Pas d'albumine. Forte urobilinurie.

Tension artérielle : 15-12. Poids : 75 kilogrammes. Fèces : très foncées, chargées d'urobiline. Réaction de Wassermann : négative.

Examen du sérum : réaction de Gmelin positive. Urobilinémie. Cholestérine normale : 1.40,

Examen du sang :

Globules rouges		3.840.000
Globules blancs		8.400
dont : Polynucléaires	88,33 p. 100	
Mononucléaires moyens	8 —	
Grands mononucléaires	2 —	
Eosinophiles	0,33 —	
Myélocytes neutr	1,33 —	

Hémoglobine : 85 p. 100 (Tallqvist).

Résistance globulaire :

H^1. . 64 H^2. . 60 H^3. . 56

Diamètre moyen des hématies = 6 μ 40 ; quelques-unes de 8 μ 3 ; la plupart de 5 μ 80 à 7 μ.

Hématies granuleuses : 15 p. 100.

Isolysine : recherche négative (même après 6 heures).

Autolysine : négative, de même après passage à 0° (Donath et Landsteiner).

Complément	+	hématies de lapin)	+	sérum pur	=	H^3 en 1/2 H.
—	+	—	—	+ sérum dilué	=	1/2 H^3 en 1/2 H.
—	+	—	—	+	—	= 1/5 H^{2-3} en 2 H.
—	+	—	—	+	—	= 1/10 H^0

6 *mars* 1912. — Le matin, on fait au malade une cuti-réaction et une intradermo-réaction à la tuberculine au 1 p. 100 de l'Institut Pasteur Le soir, ascension de la température qui de 37°2 monte à 38°2.

7 *mars*. — Cuti-réaction positive ; intradermo-réaction positive avec réaction locale intense œdème violacée, livide, de 7 centimètres de diamètre ; douleur dans le creux axillaire où l'on perçoit, à la palpation, un petit ganglion dur. Douleurs et ganglions durs, mobiles dans l'aîne.

Rate très augmentée de volume, mesurant 32 × 21 centimètres, tendue, douloureuse. Traitement : enveloppements chauds, chlorure de calcium.

8 *mars*. — La rate ayant le même volume, mais moins tendue, un peu moins douloureuse.

Dans les urines. — Réaction de Gauchin positive le 8 mars ; la réaction disparaît le 21 mars.

Au bras, état local de l'intradermo-réaction : même aspect.

10 *mars*. — Rate moins tendue, ayant diminué de volume, mesurant 31 × 12 centimètres.

Au lieu de l'intradermo réaction, l'œdème a disparu : plaque rouge inflammatoire mesurant 4 centimètres de diamètre, persistance d'un ganglion dans le creux axillaire, mais douleur ayant diminué. La douleur de la région inguinale et les ganglions ont disparu.

Le foie n'a pas augmenté de volume. Pendant les 3 jours qui suivent l'inoculation, ictère plus foncé, cholurie le 8, matières brun foncé.

13 *mars*. — Amélioration notable dans l'état général. *La rate* ne mesure plus que 28 × 20 centimètres, *foie* toujours normal.

Les urines ont une couleur uniformément rosée avec dépôt à l'examen microscopique :

Pas d'hématies. Pas de leucocytes. Pas de cylindres. Cristaux uratiques. Réaction de Weber négative.

Nous résumons dans le tableau ci-joint, les recherches de laboratoire effectuées chez ce malade dont l'amélioration a persisté, sans nouvelle poussée, jusqu'à sa sortie de l'hôpital.

	28 février	8 mars	11 mars	12 mars	13 mars	
Globules rouges	3.840.000	3.690.000		3.310.000		
— blancs.	8.400			10.200		
Hémoglobine . .	85 p. 100			70 p. 100		
Résis.— H^1.	0, 64	0,76	0,66		0,68	
— H^2.	0, 60	0,68	0,60		0,64	
— H^3.	0, 56	0,60	0,56		0,58	
Hématies gran..	15 p. 100		25 p. 100		30 p. 100	
Isolysine	négative 6 h. à 38°	positive H^1 en 1 h à 15°	positive H^1 en 2 h.			négative
Autolysine . . .	négative	négative	négative		négative	
Complément . .	H^2 au 1/5 en 2 h		H^2 au 1/5 en 2 h.			
Pourcentage :						
Polynucléaires. .	88,33	74,75		75	76,83	
Grands mononuc.	8	5,5		8	1,83	
Moyens mononuc.	2	19,75		20,83	21	
Eosinophiles . .	0,33	0		1,16	0,16	
Myélo-neutroph .						

Donath et Landsteiner, toujours négatif. Auto-agglutination toujours négative. Pas de fragilité globulaire aux sérums humains. Diamètre globulaire moyen : 6 μ, 40. Epreuve d'Ehrlich négative (15 mars).

Obs. XV. — (Inédite).

M..., Maurice, pâtissier, âgé de 17 ans, nous est envoyé de Beaujon avec le diagnostic d'ictère hémolytique et entre à l'hôpital le 14 octobre 1913 pour la coloration jaune des téguments qu'il présente depuis 6 ans.

Antécédents héréditaires. — Rien à signaler.

Ses parents ne présentent aucun phénomène d'ictère. Son père est bien portant. Sa mère est morte, il y a 6 ans, d'une affection pulmonaire aiguë. Il a 2 frères et 5 sœurs qui ne sont nullement ictériques, et qui ne paraissent présenter aucun symptôme d'anémie.

Antécédents personnels. — Ne nous apprennent rien. Il fut parfaitement bien portant jusqu'à l'âge de 11 ans; on n'avait jamais remarqué qu'il fût jaune, ni même de teint pâle et mat, différent de ses frères et sœurs. Il n'a jamais présenté de maladie infectieuse grave. Il ne tousse pas, n'a pas eu de pleurésie, l'intradermo-réaction est nettement positive le 28 octobre.

Il ne présente, du côté du développement général, de la dentition, des yeux et de l'appareil osseux, rien qui puisse faire songer à de l'hérédo-syphilis. Le Wassermann est négatif.

Histoire de la maladie. — Son ictère débute il y a 6 ans. Il s'est installé progressivement sans qu'on trouve, à son début, autre chose que l'émotion et le chagrin provoqués chez lui par la perte de sa mère.

L'ictère est survenu sans que le malade ait présenté de phénomènes douloureux. Il n'y a rien à son début qui ressemble à une crise de colique hépatique, et les selles ont toujours conservé leur coloration normale.

Cet ictère est jaune cuivré, différent de la teinte safran de l'ictère biliaire. Il affecte toute la surface des téguments, teinte les conjonctives et le frein de la langue.

Il est assez variable dans son intensité durant des laps de temps assez courts, et ses variations peuvent être sensibles d'un jour à l'autre; depuis 6 ans, le malade passe par de telles variations sans avoir jamais cessé d'être jaune.

Ces variations ne semblent nullement sous la dépendance du régime ou de l'alimentation et paraissent plutôt liées aux émotions comme

le fut d'ailleurs l'apparition de l'ictère. Ces variations ne s'accompagnent de l'apparition d'aucun autre phénomène pathologique. L'ictère ne provoque pas de prurit.

Le foie n'est pas augmenté de volume. La limite supérieure de sa matité commence à 4 travers de doigt sous le mamelon, et son bord inférieur est à 1 travers de doigt sous le rebord costal. Il n'est pas douloureux et le malade n'a jamais souffert de l'hypochondre droit. *La rate* est très grosse. On la percute sur une longueur de 20 centimètres dans le sens vertical et sur une largeur de 12 centimètres dans le sens antéro-postérieur. Son bec dépasse de 10 centimètres le rebord costal. On la palpe très facilement : on la note à la palpation de consistance normale. On perçoit son bord antérieur échancré; on la sent mobile avec les mouvements respiratoires. La rate n'est pas douloureuse et le malade n'a jamais souffert de son hypochondre gauche.

Les urines sont d'abondance normale, de coloration jaune-rouge cuivrique. Pas de sucre. Pas d'albumine. Par la réaction de Gmelin : pas de pigments biliaires. Par le réactif de Denigès, on obtient une fluorescence des plus nettes, indiquant une urobilinurie abondante.

Les fonctions digestives et intestinales sont tout à fait normales et les selles du malade sont bien colorées.

EXAMEN DU SANG.

15 *octobre* :

1° Globules rouges.		3.820.000
Teneur en hémoglobine	70 p. 100	

Anisocytose et polychromatophilie très nette.

2° Globules blancs.		9.600
dont : Polynucléaires.	69,2 p. 100	
Grands mononucléaires.	1,8 —	
Moyens mononucléaires.	26,6 —	
Mastzellen.	1,8 —	
Myélocytes	0,6 —	
Hématies nucléées . . .	8 —	

3° *Hématies granuleuses* : 18 à 20 p. 100.

4° *Résistance globulaire* :

H^1. . . 56	H^2. . . 50	H^3. . . 42

5° *Recherche des hémolysines* : négative.

23 *octobre*. — *Analyse du sérum sanguin* :

Urée . . . . . 0,45 Cholestérine 1,17

L'appareil cardiaque semble tout à fait normal. Rien à l'auscultation du cœur. Le pouls bien frappé bat à 80. Les artères ne sont pas dures; la tension artérielle est de 14,7 (au Pachon). *Les poumons* semblent tout à fait sains. *Les réflexes* sont normaux.

28 *octobre*. — Intradermo-réaction nettement positive. Elle ne provoque aucune réaction douloureuse chez le malade. Mais elle est presque nécrotique; à la suite se montre une croûte brunâtre locale.

Le 5 *novembre*. — Le malade est depuis une semaine soumis à un traitement ferrugineux. Il n'en a pas encore ressenti de bénéfice, subjectivement.

Examen du sang. — *Résistance globulaire* (en déplasmatisées) :

H^1. . . 60 H^2. . . 56 H totale. . . 46

Hématies granuleuses : 12 à 15 p. 100 sur 10 champs. Anisocytose. Poïkilocytose légère. Diamètre moyen des globules : 7 μ 92.

Globules rouges	3.210.000
Globules blancs	9.450
Polynucléaires	62 p. 100
Grands mononucléaires	1,5 —
Moyens mononucléaires	32 —
Formes de transition	1,5 —
Myélocytes basophiles homogènes	0,5 —
Matzellen	1 —
Myélocytes	1,5 —

Pas d'hématies nuclées.

Hémoglobine : au Tallqvist : 70 p. 100.

Sérum. — Urée : 0,45. Cholestérine : 1,06.

Vers le 15 *novembre*. — On commence chez lui des séances de radiothérapie espacées, à la dose de I. H.

L'examen du sang, pratiqué le 3 décembre, montre la résistance stationnaire :

H^1 . . . . . 60 H^3 . . . . . vers 50

Obs. XVI. — (Inédite).

Adressé à M. Chauffard par un médecin de Roumanie, le malade qui habite l'étranger, est un homme de 30 ans, de petite taille, qui présente une teinte subictérique de la peau.

Dans les *antécédents héréditaires*, nous ne relevons rien du côté du père (pas d'ictère). Du côté maternel, une anémie ancienne que la grossesse dont est né le malade a accentuée au point de faire interrompre, par ordre médical, l'allaitement. Elle n'a jamais eu d'ictère.

Antécédents collatéraux. — Le malade a une sœur très bien portante qui n'a jamais présenté d'ictère ni d'anémie.

Comme antécédents personnels : peu développé comme taille, assez délicat et un peu anémique dans l'enfance ; il n'a pas présenté alors de jaunisse.

En 1908, à l'âge de 15 ans, pleurésie gauche assez longtemps soignée et tardivement ponctionnée, la ponction ayant donné issue à 1 litre environ de liquide séro-purulent.

C'est seulement après cette pleurésie qu'on a constaté chez lui l'existence de l'ictère dont il est atteint.

C'est plutôt un subictère jaune pâle des téguments et des conjonctives, ne s'accompagnant pas de sensations subjectives (pas de prurit), pas de décoloration des matières.

En 1903, à l'âge de 20 ans, il contracte la syphilis (chancre induré) ; on n'a noté chez lui ni roséole, ni plaques muqueuses, ni ganglions.

Il s'est alors borné, comme traitement, à quelques soins hygiéniques et à quelques frictions mercurielles, bientôt interrompues.

Depuis, il s'est marié et il a eu un enfant bien portant ni ictérique ni anémique et qui n'a pas présenté d'ictère à la naissance.

Le Wassermann, fait en 1911 à Bucarest (le malade habite la Roumanie) s'est montré très nettement positif.

W = + + +

Pendant son séjour en Roumanie, il a, à plusieurs reprises été en proie à des *accès douloureux* avec sensibilité du foie et de la rate. Surtout le côté gauche était très sensible. Ces accès auraient été parfois accompagnés de fièvre, de transpiration et aussi de frissons. Ils n'apparurent que bien après le début de l'ictère et bien que le malade ait été soigné médicalement, ces accès n'ont jamais fait instituer de traitement antipaludéen.

Ces accès ont été en relation avec des fatigues ou des émotions, des

colères. (Le malade fait observer qu'il est plus irascible depuis qu'il est ictérique).

Enfin, comme traitement, il s'est soumis à plusieurs reprises à un traitement ferrugineux dont il a un peu bénéficié. Une cure arsénicale il y a 4 ans, l'aurait également amélioré. Mais les régimes, avec restriction des aliments, suppression de la viande le débilitaient et augmentaient, dit-il, son ictère.

27 *octobre* 1913. — Il se présente avec un subictère cutané et conjonctival et rappelle les crises douloureuses qu'il ressent depuis 1908 au niveau de l'hypochondre gauche.

Ces crises douloureuses spléniques se sont reproduites 13 fois en 1908; elles ont coïncidé avec des recrudescences de l'ictère. La dernière crise grave date de 4 ans. Il n'a jamais eu, du côté droit, de crises vésiculaires.

A l'examen. — *Le foie* mesure 9 centimètres (ligne mamelonnaire).

La rate dure et accessible à la palpation mesure 18 sur 28 centimètres.

Poumons. — A ce niveau, submatité au sommet gauche, avec respiration rude et soufflante dans la région claviculaire. En arrière : respiration sourde et rude, pas de craquements, pas de râles.

Une intradermo-réaction à la tuberculine est faite.

Les urines : sont claires, abondantes; pas de pigments biliaires. Réaction de Hay nettement négative, présence nette d'urobiline.

EXAMEN DU SANG.

Globules rouges		3.600.000
Globules blancs		8.000
dont : Polynucléaires	77 p. 100	
Mononucléaires moyens	16 —	
Lymphocytes	7 —	

Pas d'éosinophiles; pas de myclocytes; pas d'hématies nucléées.

Globules rouges : anisocytose marquée; peu de poïkilocytose; polychromatophilie.

Diamètre globulaire : moyen, diminué.

Hématies granuleuses : 15 p. 100 environ.

Pas d'auto-agglutination des hématies.

Hémoglobine : 85 p. 100 (au Tallqvist).

Résistance globulaire : par le procédé des hématies déplasmatisées.

H_0. . 70 H_1. . 66 H_3. . 58 (hémolyse intense)
H macroscopiquement totale vers 0,30

Recherche des hémolysines : autolysines=0 (après 2 heures d'étuve).

Isolysines : présence après 1/4 d'heure d'étuve à 37° d'une isolysine par la méthode classique. Par le procédé de Widal et Weissenbach, hémolyse au premier temps.

Pas de pouvoir hémolytique du sérum du malade : ni pour les globules de lapin, ni pour les globules de cobaye.

Examen du sérum (27 *octobre*) : recherche de l'urobiline : très nettement positive. Dosage de la cholestérine (Grigaut) : 0,94.

31 *octobre*. — L'intradermo-réaction est papuleuse, nettement positive. La malade accuse une sensation de tension dans l'hypochondre gauche. La palpation de la rate accentue cette sensation. D'après le relevé, elle mesurerait 28,5 16,5. D'ailleurs, elle est un peu augmentée de volume.

L'ictère est un peu plus marqué. Le malade le signale de lui-même.

La résistance est recherchée de nouveau, par le procédé des hématies déplasmatisées :

H_0. . 70 H^1. . 68 H^2. . 66 H^3. . 64

H. macroscopiquement totale à 40

Pas d'auto-agglutination des hématies.

31 *octobre*. — Cholestérine (Grigaut) : 0,96.

Hémolysines : pas d'autolysines. Présence d'une isolysine active avec des globules humains.

Hémolysine absente avec des globules de cobaye et de lapin.

7 *novembre* 1913. — Revu une dernière fois, le malade est moins ictérique qu'il y a 8 jours. Il ne souffre plus de la rate qui a repris le volume habituel chez lui.

EXAMEN DU SANG.

Résistance globulaire :

$H_{\frac{1}{2}}$. . . 60 H très marquée. . . 58 H^{3-2}. . . 56

H totale macroscopiquement vers 40 (pas de culot)

Hématies granuleuses : 12 p. 100 environ.

Pas d'hématies nucléées.

Diamètre moyen : p. 100 5μ74.

Anisocytose. Peu de poïkilocytose. Polychromatophilie.

Hémolysines : procédé classique : après 1/4 d'heure d'étuve, pas d'isolysine; après 1/2 heure d'étuve, pas d'autolysine.

Hémoglobine (au Tallqvist) : 70 p. 100.

Globules rouges		3.920.000
Globules blancs		13.500
dont : Polynucléaires	68 p. 100	
Éosinophiles	3 —	
Lymphocytes	21 —	
Moyens mononucléaires	8 —	

Pas d'auto-agglutination des hématies.

Le malade est mis au traitement ferrugineux. Une cure de radiothérapie splénique lui est conseillée avec toutes les précautions qu'elle comporte.

Obs. XVII. — *Ictère hémolytique congénital d'origine hérédo-syphilitique* (par MM. Ed. Fournier et M. Joltrain, *Société médicale des Hôpitaux de Paris*. Séance du 21 février 1913, p. 487).

Le malade B... (G.), âgé de 45 ans, entre à l'hôpital Saint-Louis, dans le service du Professeur Gaucher, le 4 décembre 1909, parce qu'il a des ulcères de jambe datant de l'enfance, qui se reproduisent très souvent, parce que son ventre a progressivement augmenté de volume et qu'il se sent particulièrement faible. Un chirurgien consulté, il y a quelques années, a diagnostiqué une tumeur de la rate et proposé une opération immédiate. L'examen du malade qui a été traité et suivi par l'un de nous depuis plusieurs années révèle tout d'abord trois faits saillants :

1° *La présence d'ulcères ayant tous les caractères d'ulcérations syphilitiques*, aux deux membres inférieurs;

2° *Une splénomégalie* si considérable que la rate remplit une grande partie de l'abdomen ;

3° *Un ictère* assez foncé et qui, d'après ce que raconte le malade, serait *congénital*.

Ulcérations. — *Les ulcérations* ont l'aspect de gommes spécifiques ulcérées. Elles sont à bords irréguliers, taillés à pic, le fond est rouge sombre, et, bien qu'elles paraissent en voie de cicatrisation, il existe une suppuration marquée et une mauvaise odeur s'en dégage.

A la jambe droite, on trouve deux ulcères à la partie externe et un troisième à la partie interne, au-dessous de la malléole tibiale, tous de dimensions plus grandes qu'une pièce de 5 francs.

A la partie antéro-interne de la jambe gauche, un ulcère long d'environ 15 centimètres. Le fond est aussi rouge vif, les bords taillés

à pic. Enfin, il y a encore une petite ulcération au-dessous de cette dernière, de la dimension d'une pièce de 2 francs.

Leur aspect est à peu près semblable; elles sont toutes entourées par un espace où la peau est luisante, violacée et squameuse.

Ce malade est déjà suivi depuis de longues années et, lorsqu'on l'interroge sur l'évolution de ses ulcérations, on est immédiatement orienté vers le diagnostic d'hérédo-syphilis; elles ont débuté à l'âge de 13 ans insidieusement, par de petites plaques violettes qui se sont progressivement ulcérées. Elles n'ont jamais guéri complètement et ces prétendus « ulcères variqueux » se sont toujours reproduits depuis cet âge, de façon irrégulière, sans que le malade ait jamais présenté aux membres inférieurs aucune trace de varice. A peine se guérissent-elles sous l'influence de pansements, d'ailleurs bien exécutés par le malade lui-même, qu'il se reproduit d'autres plaies à leur voisinage.

En janvier (1904), le Professeur Fournier, ayant vu le malade, affirma que ces plaies par leur aspect, leur configuration, l'état de leurs bords étaient « manifestement des syphilides gommeuses »; plusieurs, en effet, ont évolué comme de véritables gommes et le malade raconte qu'après avoir formé sur la jambe des grosses bosses, ces gommes s'ulcéraient, se vidaient, en laissant des cavités profondes où l'on aurait pu loger un œuf de pigeon.

Cette longue histoire ne laissait guère de doute sur l'origine hérédo-syphilitique des accidents et le traitement mercuriel apporta, à différentes reprises, une amélioration qui était comme une nouvelle preuve de leur nature.

Les antécédents héréditaires du malade sont des plus intéressants et voici, en effet, ce que nous a appris l'enquête que nous avons effectuée sur ce point spécial.

Le père du malade est vivant et, paraît-il, bien portant; la mère a eu, d'un premier mari, un enfant actuellement vivant, très bien portant et très robuste. D'un second mariage, sont résultées 11 grossesses et qui se sont terminées de la façon suivante : 4 fausses couches, 3 enfants morts en bas âge et 4 enfants vivants.

Premier enfant, C..., fille actuellement âgée de 45 ans, qui a toujours été malade et qui vient d'être opérée d'une tumeur ovarienne. Elle n'a jamais eu la force de travailler et elle est restée à la charge de sa famille.

Deuxième enfant, G..., garçon de 45 ans, est celui qui fait le sujet de cette observation.

Troisième enfant, C..., mort en bas âge.

Quatrième enfant, M..., fille assez bien portante, a toujours été obèse et présente, d'après ce qu'on nous raconte et sans que nous ayons pu voir la malade, un syndrome adiposo-génital.

Cinquième enfant, E..., mort en bas âge.

Sixième enfant, C..., mort en bas âge.

Septième enfant, J..., fille âgée de 28 ans, toujours malade depuis l'enfance; aurait eu aussi des ulcérations comme son frère, mais qui ont guéri rapidement et n'ont jamais reparu.

Tous ces enfants, nous écrit la mère, et c'est là un point très important de cette histoire clinique, ont toujours eu, au dire du médecin, le foie malade; ils ont tous le teint jaune; ils ont tous une grosse rate; ils ont toujours été malades, même en venant au monde, et, on nous a dit, que c'était la faute de leur père.

Nous n'avons malheureusement pas pu examiner d'autres membres de la famille, en dehors du malade dont nous relatons l'observation. Ce malade a eu une enfance très difficile; il a toujours été chétif; il a marché très tard; il a été affecté d'incontinence d'urine jusqu'à l'âge de 12 ans; il a toujours été jaune depuis sa naissance; mais à certaines époques, et, principalement au moment où ces ulcérations paraissent augmenter de volume, cet ictère devient plus foncé. Il présente une hernie inguinale double datant de l'enfance; il a été opéré à 25 ans d'un phimosis congénital; enfin, il présente sur les fesses des petites cicatrices spéciales, dites cicatrices de Parrot.

Ce ne sont d'ailleurs pas là les seuls stigmates hérédo-syphilitiques qu'il possède. Il a une voûte palatine en plein cintre, un maxillaire inférieur dépourvu de dents, et, cette édentation complète remonte à l'âge de 18 ans. L'ouie paraît normal, mais, à 25 ans, le malade a souffert de l'oreille gauche et est resté complètement sourd de cette oreille pendant plus de 6 mois. L'examen des yeux, pratiqué par le docteur Antonelli, a fourni les renseignements suivants : aux 2 yeux, papilles pâles, grisâtres, aplaties, en un mot partiellement atrophiques. La zone centrale, péripapillaire, montre, à part le bord flou des papilles et quelques altérations rudimentaires des vaisseaux, un tacheté de foyer pigmentaire d'un aspect et d'une disposition qui ne laisse aucun doute sur leur nature comme reliquat de chorio-rétinite centrale diffuse à forme rudimentaire; d'une façon analogue, tout le fond de l'œil montre, surtout vers la périphérie, une marbrure et des stries de surpigmentation ou de dépigmentation qui témoignent de la dystrophie pigmentaire, suite d'un processus chorio-rétinien de longue durée. Les pupilles réagissent bien.

L'acuité visuelle, malgré la correction exacte du vice de réfraction

(astigmie myopique légère à gauche, simple myopie légère à droite), n'atteint, pour chaque œil, que la moitié ou les 6/10e de la normale, ce qui est en rapport avec le cas des papilles optiques. Le malade voit plus difficilement quand le jour baisse (héméralopie rudimentaire en rapport avec la dystrophie pigmentaire diffuse du fond de l'œil). Tout cet ensemble de stigmates oculaires suffirait pour attester la syphilis héréditaire, s'il en était besoin.

Splénomégalie. — Lorsqu'on examine l'abdomen, on le trouve considérablement augmenté de volume, surtout aux dépens de l'hypochondre gauche. La palpation permet de constater qu'une énorme masse occupe toute cette région, descend dans la fosse iliaque; son bord interne, reporté vers la ligne médiane, présente une encoche très marquée. En bas, elle dépasse la ligne ombilicale. La consistance en est assez ferme, le bord interne régulier, le bord inférieur facile à délimiter.

La matité absolue sur toute cette masse se prolonge nettement avec la matité splénique, et il est facile de se rendre compte qu'on se trouve en présence d'une énorme splénomégalie. La longueur est de 21 centimètres en moyenne, la largeur est de 16 centimètres en haut et de 20 centimètres en bas. Ces dimensions, prises à plusieurs mois d'intervalle, ne se modifient que dans de très petites limites; il semble cependant que la rate, avant tout traitement mercuriel, atteint 25 centimètres de longueur sur 22 centimètres de large. Nous verrons d'autre part, qu'à la sortie de l'hôpital, après avoir subi un traitement intensif, elle avait diminué dans de notables proportions.

Le foie ne paraît pas augmenté de volume et il n'a pas d'ascite.

Le cœur est gros; sa matité paraît légèrement augmentée dans le sens transversal, et l'on entend, au niveau de la pointe, un léger souffle systolique qui paraît en rapport avec une insuffisance mitrale bien compensée.

Ictère. — Mais ce qu'il y a de plus remarquable chez ce malade, c'est la présence d'une teinte ictérique très marquée surtout sur les conjonctives et dont le malade s'étonne d'autant moins qu'il l'a toujours eue, même depuis l'enfance. Cet ictère est très particulier, car il *présente tous les signes de l'ictère hémolytique.*

Tout d'abord, il *ne s'accompagne d'aucun des symptômes habituels de l'intoxication biliaire*; il n'y a pas de ralentissement du pouls (80 pulsations par minute); il n'y a pas de prurit. Actuellement, le malade a des selles jaunes parce qu'il est au lait, mais elles ne sont pas décolorées, et le malade sait manifestement qu'elles sont noires en temps ordinaire, et même par moments elles paraissent hypercolorées.

Il s'agit d'un *ictère acholurique*, comme le prouve l'examen des urines qui présente une grande quantité d'urobiline nettement décelable par le chlorure de zinc ammoniacal et par le réactif de Denigès et celui de Roman et Duluc.

Voici d'ailleurs l'analyse complète qui a été pratiquée à l'hôpital Saint-Louis par M. Méquet, pharmacien du service.

Analyse d'urines :

Volume	2.000 cm³
Densité à 15°	1.015

	par litre	par 24 heures
Matières fixes à 100°	41,2	82,4
Partie organique	21	42
Partie minérale	20,2	40,4
Urée	13,22	26,44
Azote de l'urée	6,16	12,32
Azote total	6,92	13,84
Acide urique	0,756	1,62
Chlorures (en NaCl)	9,9	19,8
Phosphates (en PhO^5)	1,52	3,04
Sulfates (en SO^3)	1,05	2,1
Acidité (en P^2O^5)	1,8	3,6

Urobiline : très forte proportion.

Pigments biliaires : néant, ni par la réaction de Gmelin, ni par la réaction de Grimbert.

Indoxyle : présence très nette.

Leucocytes assez nombreux dans le dépôt.

Rapport azoturique : 88 p. 100.

Coefficient de déminéralisation : 49 p. 100.

EXAMEN DU SANG.

Le sang est recueilli par ponction de la veine ; la coagulation paraît normale ; le sérum contient de l'urobiline en grande quantité (réaction de Grigaut) et le Gmelin est positif (présence de pigment rouge-brun et de bilirubine).

La numération globulaire indique :

Numération globulaire :

Globules rouges	2.300.000
Globules blancs	22.000

Equilibre leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles. . .	61	p. 100
Polynucléaires basophiles. . . .	1	—
Polynucléaires éosinophiles . . .	3	—
Mononucl. (grands et moyens). .	11	—
Lymphocytes.	14	—
Forme de transition	10	—

Il y a de nombreuses hématies nucléées, de l'anisocytose et de la polychromatophilie ; sur des préparations colorées au bleu on voit, en effet, au milieu des hématies normales, teintées en vert pâle, de nombreux globules à affinités tinctoriales particulières pour les couleurs basiques et qui sont colorées en vert foncé ou en bleu franc.

Il y a également quelques microblastes et quelques globules en raquette. Quelques rares formes pseudo-parasitaires.

Mais ce qu'il y a de plus caractéristique, c'est la présence d'une grande proportion d'*hématies granuleuses*, 8 p. 100, que l'on voit aisément par la coloration vitale indiquée par MM. Widal et Abrami (bleu de Unna au 1/10 et oxalate).

Résistance globulaire : Nous avons recherché, à différentes reprises, la résistance globulaire par le procédé de Vaquez-Ribierre.

Sang total :

Hémolyse initiale.	52
Hémolyse totale	44

Hématies déplasmatisées (procédé de Widal et Abrami) :

Hémolyse initiale.	56
Hémolyse totale	48

Ces chiffres correspondent à une fragilité globulaire marquée.

Recherche de la sensibilisatrice et de l'auto-agglutination. — Il n'y a ni iso-sensibilisatrice ni auto-agglutination. La recherche de la résistance globulaire qui a été pratiquée en d'autres circonstances a fourni les mêmes résultats, ainsi que l'examen du sang, qui avait déjà révélé au docteur Bensaude qui l'avait pratiqué, il y a quelques années, une anémie du 2e degré, des déformations globulaires nombreuses, et quelques formes de transition.

La présence de tous ces symptômes, l'anémie, la fragilité globulaire, la présence d'hématies granuleuses, les selles colorées, l'acholurie, l'absence complète de signes d'intoxication biliaire, plaident en faveur

du diagnostic d'ictère congénital hémolytique. L'origine hérédo-syphilitique de cet ictère ne paraît pas douteuse.

D'ailleurs, la réaction de Wassermann est nettement positive (H_0, H_0, H_0, H^3), et cela à deux reprises différentes avec plusieurs antigènes.

On voit par ces examens que, chaque fois qu'on soumet le malade à un traitement mercuriel intensif, et en particulier aux injections intraveineuses de cyanure de mercure, il paraît rapidement amélioré, mais il ne peut supporter longtemps cette méthode de traitement qui provoque chez lui des douleurs intestinales violentes, avec diarrhée légèrement sanguinolente.

Les ulcères des jambes commencent à se cicatriser et diminuent nettement d'étendue. La rate elle-même, au bout d'un mois et demi de traitement, ne mesure plus que 12 centimètres en moyenne de hauteur. Enfin, sous l'influence du traitement ferrugineux concomitant, les globules rouges augmentent, les formes de transition diminuent, les hématies nucléées disparaissent. Un point intéressant, c'est qu'au cours du traitement mercuriel, la résistance globulaire reste diminuée et on voit toujours autant d'hématies granuleuses.

Voici le résultat des divers examens de sang qui ont été pratiqués :

Après 2 mois de traitement (mercure de fer). — *Numération globulaire* :

Globules rouges	3.450.000
Globules blancs	12.000

Équilibre leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	64	p. 100
Mononucl. (grands et moyens)	14	—
Lymphocytes	16	—
Mastzellen	1	—
Eosinophiles	2	—
Formes de transition	3	—

L'anémie est moins intense; il n'y a plus d'hématies nucléées; les formes de transition ont presque disparu.

La résistance globulaire n'a pas varié sensiblement.

Sang total :

Hémolyse initiale	52-54
Hémolyse totale	44

Hématies déplasmatisées :

Hémolyse initiale	56
Hémolyse totale	48

Après 6 mois, au moment d'un 2e séjour à l'hôpital (mai 1910) :

Globules rouges	2.100.000
Globules blancs	8.500

Equilibre leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	62	p. 100
Mononucl. (grands et moyens)	12	—
Lymphocytes	10	—
Eosinophiles	4	—
Formes de transition	8	—
Myélocytes neutrophiles	2	—
Mastzellen	2	—

Persistance globulaire. — Sang total :

Hémolyse initiale	56
Hémolyse totale	48

Hématies déplasmatisées :

Hémolyse initiale	60
Hémolyse totale	48

L'anémie n'a jamais été aussi intense et correspond d'ailleurs avec un très mauvais état général. La rate paraît avoir encore augmenté de volume depuis le premier examen, ayant atteint 24 centimètres de hauteur sur 16 centimètres de largeur. Il y a quelques myélocytes neutrophiles et éosinophiles.

La résistance globulaire a peu varié, mais les hématies granuleuses ont encore augmenté de nombre (15 p. 100). Il n'y a pas d'auto-agglutination des hématies.

De nouveau, sous l'influence du traitement, le malade s'améliore, mais il sort de l'hôpital, sans qu'il soit possible de pratiquer un nouvel examen du sang.

Obs. XVIII. — *Hérédo-syphilis. Anémie hémolytique acquise à tendance ictérique* (par M. J. Sablé et M. L. Darrel, *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 22 décembre 1911, p. 657).

Germaine F..., 15 ans, entre le 26 mars 1911, à l'hôpital de la Charité, service de M. le Dr Voiturier, avec le diagnostic d'ostéomyélite : il s'agit, en réalité, de manifestations d'hérédo-syphilis méconnues.

Sur les dix frères ou sœurs de la malade, 7 sont morts, 5 en bas

âge et 2, les derniers, avant terme. Chétive et peu développée, l'enfant présenta une série d'accidents : c'est un coryza dans les premiers mois, puis des bronchites à répétition. A 6 ans apparaissent des ulcères au niveau des jambes. Un traitement mercuriel institué à deux reprises amène la cicatrisation de ces plaies.

Au dire de la mère, c'est vers l'âge de 10 ans que les jambes commencent à se déformer et à augmenter de volume. Les douleurs, intermittentes et tolérables n'empêchent point la marche. Elles sont d'ailleurs surtout nocturnes.

En 1908, surviennent des accidents articulaires torpides, avec tuméfaction modérée, qui aboutissent à l'ankylose du coude droit et gauche.

Un an plus tard, le nez, jusqu'alors normal, s'effondre subitement par la base ; aucun écoulement n'est observé ; il n'y aurait pas eu d'élimination de séquestres.

En 1911, les douleurs des jambes deviennent plus intenses; elles sont continues, empêchent la jeune fille de dormir et parfois lui arrachent des cris. Germaine est alors envoyée à l'hôpital.

Voici ce que nous apprend l'examen somatique.

Les tibias, surtout le gauche, sont le siège d'une tuméfaction étendue intéressant de préférence le bord antérieur dans le voisinage du cou-de-pied.

Cette tuméfaction que n'accompagne ni douleur, ni chaleur, est très douloureuse.

Le palper révèle des nodosités diffuses et dures; l'ensemble reproduit le type du tibia en lame de sabre; ajoutons que les épiphyses sont volumineuses et que la peau présente trois cicatrices blanches, souples, aux bords pigmentés, traces des ulcères antérieurs. Aux membres supérieurs, particulièrement graciles, notons l'ankylose du coude gauche en flexion, l'ankylose partielle du coude droit.

L'aspect du visage rappelle bien celui de l'hérédo-syphilis : front bombé, nez petit, effondré au milieu de la base, kératite parenchymateuse double, très légère à droite, accentuée à gauche, voûte palatine ogivale, dents espacées, déformées, avec érosions voisines du bord libre et très vulnérables. En somme, le tableau de l'hérédo-syphilis est presque complet.

La malade se présente, en outre, avec une teinte anémique un peu spéciale. Interrogés sur cet état, les parents nous disent l'avoir peu remarquée auparavant. Ils n'ont en tout cas jamais constaté d'ictère. L'un de nous appelé pour une prise de sang est frappé de cette anémie; il trouve que le fond du teint est jaune, subictérique, que les

conjonctives sont elles aussi un peu jaunâtre, ainsi que la paume des mains, et il pense à un état hémolytique que les recherches de laboratoire vont confirmer. Il ne s'agit point d'une jaunisse vraie, mais d'une anémie avec teinte jaune rappelant l'aspect de certains cancéreux. Les conjonctives palpébrales, les lèvres, les gencives sont décolorées. L'examen des autres organes nous apprend peu de chose. Le foie est normal comme volume, ne dépassant point les fausses côtes. On ne peut trouver la rate à la palpation; toutefois, la zone de matité de cet organe semble légèrement augmentée.

Rien aux pupilles qui réagissent bien à la lumière comme à l'accommodation. Réflexes tendineux et cutanés normaux. Le cœur, le poumon, l'appareil digestif sont sains.

Les selles ne sont point décolorées.

Ajoutons enfin qu'à l'arrêt de développement physique ne correspond point un arrêt intellectuel. Germaine, très intelligente pour son âge et sa condition, ne peut être qualifiée d'arriérée.

Voici les premiers renseignements fournis par le laboratoire (27 mars 1911) :

Numération globulaire :

Hématies.	2.728.000
Leucocytes.	9.920

Pourcentage :

Polynucléaires neutrophiles. . .	68	p. 100
— éosinophiles. . .	2	—
— basophiles . . .	0,4	—
Mononucléaires (grands, moyens) et lymphocytes	30	—

Les hématies granuleuses (colorées suivant la technique de Widal) sont dans la proportion d'environ 16 p. 100.

Signalons l'anysocitose, la déformation de certaines hématies, la polychromatopholie.

Réaction de Wassermann, très nettement positive.

Recherche des pigments biliaires et de l'urobiline. — Dans le sérum : absence de pigments (par la réaction de Gmelin); absence d'urobiline.

Dans les urines : absence de pigments et de sels biliaires. *Urobiline* très nettement décelable par la méthode Carrez. (L'urine est traitée par le talc, qui entraîne l'urobiline. Le talc est repris, et à l'aide du réactif d'Oliviero, on détermine la fluorescence caractéristique).

Recherche de la résistance globulaire. — Par la méthode de Vaquez et Ribierre (sang total), on obtient les chiffres suivants :

H¹. . 44 H². . 38 H³. . 32

Avec la technique de Widal (hématies déplasmatisées), on trouve :

H¹. . 60 H². . 48 H³. . 38

La résistance globulaire est donc diminuée.

La recherche des hémolysines dans le sérum (auto et hétérolysines) reste négative, même avec l'épreuve de Donath et Landsteiner.

Le phénomène de l'agglutination des hématies de la malade par son propre sérum n'est pas net. La pellicule formée se dissocie très rapidement par l'agitation.

Le 28 mars, une injection intramusculaire de 45 centigrammes de Salvarsan est pratiquée dans la fesse. Dès le lendemain, les douleurs ostéocopes ont suffisamment diminué pour que l'enfant passe une bonne nuit. La sédation s'accentue les jours suivants.

Le 4 avril, les tibias sont à peine douloureux à la pression; les saillies dues à la périostite s'affaissent.

Quant à l'état anémique, il s'est peu modifié; la figure est toujours pâle, les muqueuses décolorées. On institue un traitement mercuriel (1 centigramme de benzoate de Hg par jour).

Le 11 avril. — L'amélioration s'accentue, l'anémie est beaucoup moins marquée.

L'examen du sang nous donne :

Hématies.	3.600.000
Leucocytes.	8.250

Hématies granuleuses : 10 p. 100 environ.

Résistance globulaire (technique de Widal) :

H¹. . 54 H². . 46 H³. . 36

Le Wassermann est toujours positif.

26 *avril.* — La numération globulaire nous donne :

Hématies.	4.100.000
Globules blancs.	7.250

Hématies granuleuses : 4 p. 100 environ.

La résistance globulaire (technique de Widal) est presque normale.

H¹. . 48 H². . 38 H³. . 34

La recherche des pigments biliaires et de l'urobiline dans le sérum et dans les urines reste négative.

La réaction de Wassermann est devenue négative.

L'amélioration de la malade est d'ailleurs très manifeste. Il n'y a plus de douleurs osseuses. La figure s'est colorée; il n'y a plus d'anémie.

La jeune fille est gaie, mange avec appétit.

Elle quitte l'hôpital le 28 avril.

Depuis, l'un de nous l'a revue, en juillet 1911. La guérison s'était maintenue.

III

ICTÈRES HÉMOLYSINIQUES SYPHILITIQUES

Obs. XIX. — (Personnelle).

Mme N..., âgée de 35 ans, cuisinière, entre le 2 mai 1913 dans le service de M. le Professeur Chauffard pour des troubles anémiques qui ont été accentués par une grossesse et pour une jaunisse dont elle serait atteinte depuis sa naissance.

Son grand père paternel, les frères et sœurs de son père seraient ictériques; son père mort à 35 ans, atteint de paralysie, aurait eu le teint jaune; sa mère est âgée de 62 ans et se porte bien.

Un frère aîné, âgé de 33 ans, est ictérique depuis sa naissance, de même une sœur cadette qui, de plus, serait sujette à des crises fréquentes de coliques hépatiques.

La malade est jaune depuis sa naissance. Elle a eu ses premières règles à 13 ans et signale la pâleur du sang expulsé. Quelque temps après, à la suite d'un accident, on dut lui faire l'amputation de la troisième phalange du médius et de celle de l'index. A la suite de cette intervention, son ictère augmenta beaucoup d'intensité, sans prurit, sans décoloration des matières, sans douleurs à type de coliques hépatiques. Traitée alors par le régime lacté, l'ictère diminua et finit même par disparaître presque tout à fait, limité à une légère teinte subictérique des conjonctives.

Vers l'âge de 15 ans également, la malade éprouva une forte crise de douleurs abdominales qui se reproduisit à l'âge de 18 ans.

A la suite d'une émotion, elle fut prise de vomissements bilieux presque incoercibles, de douleurs violentes, débutant brusquement, présentant un maximum correspondant au point cystique et s'accompa-

gnant d'irradiation douloureuse à l'épaule droite. On signale chez elle à ce moment l'existence d'une grosse rate et on observe lors de cette crise l'augmentation du corps thyroïde, surtout aux dépens du lobe droit de consistance ferme, uniforme, parenchymateuse.

Première grossesse en 1907 à l'âge de 25 ans; elle se termine par l'expulsion à terme d'un enfant mort-né, qui, au dire de la malade, aurait été jaune.

L'état de la malade reste bon jusqu'en 1912, mais cependant l'ictère subit des poussées d'augmentation liées aux émotions, aux fatigues, aux règles, aux grandes chaleurs de l'été.

Au mois d'août 1912, elle est atteinte de fièvre typhoïde et soignée à l'hôpital de Pontoise.

Pendant sa dothiénenterie, et à la suite, se présente une nouvelle crise d'ictère, sans prurit, accompagnée de violentes douleurs dans la région hépatique, mais les matières restent colorées. Après une quinzaine de jours de durée, cette crise évolue comme les deux précédentes, l'ictère diminue progressivement et laisse la malade reprendre ses occupations.

En mars 1913, lors d'un séjour à Saint-Louis pour un ulcère de jambe, elle rapporte à chaque aggravation de sa lésion des poussées douloureuses de la région hépatique avec vomissement biliaires, sans prurit, sans décoloration des matières qui présentent même une coloration verte particulière.

Elle sort de Saint-Louis sans attendre la guérison de son ulcère de jambe et entre le 2 mai 1913 à Saint-Antoine, où elle apparaît présentant un teint jaune pâle très anémique d'aspect, mais ayant conservé un embonpoint normal.

A l'examen, le foie ne déborde pas le rebord des fausses côtes, mais on réveille une sensibilité douloureuse au niveau de la région vésiculaire. Il mesure 13 centimètres, verticalement sur la ligne mamelonnaire.

La rate est hypertrophiée, sa largeur qui dépasse 5 travers de doigt est de 11 centimètres sur 12 de hauteur.

La réaction de Wassermann pratiquée chez elle est nettement positive.

Elle présente encore à la jambe droite l'ulcère torpide soigné depuis plusieurs mois : c'est une ulcération atone à bords grisâtres, ayant peu de tendance à la cicatrisation. La coexistence de varices aux membres inférieurs et de la notion de spécificité rendent difficile le diagnostic de sa nature.

Dans les jours qui suivent son entrée, l'état général se relève, puis l'anémie augmente de nouveau en juin, pour diminuer ensuite à la fin

de juin; les caractères de l'examen physique, les dimensions du foie, de la rate sont les mêmes. L'utérus arrive à l'ombilic. La région de la vésicule biliaire est toujours sensible.

Un traitement par le Néo-Salvarsan intraveineux a été commencé le 26 mai, continué les 6, 13 et 19 juin. On y joint une cure de protoxalate de fer.

En juillet, l'état général s'est sensiblement amélioré et l'ictère a diminué d'intensité pour n'être plus qu'un subictère très léger. Au milieu du mois de juillet, on trouve dans les urines un léger disque d'albumine qui disparaît après quelques jours de régime lacté. Pendant quelques jours, elle a de la fièvre et des douleurs qui font craindre un avortement.

Le Néo-Salvarsan est continué sans inconvénients, jusqu'au 15 août, où la malade manifeste des signes d'intolérance : tendance syncopale, fièvre, frissons, sueurs, céphalée et nausées, sans vomissements, qui font interrompre le traitement; l'ulcère est d'ailleurs complètement cicatrisé.

D'ailleurs le subictère est minimum, les matières ont toujours conservé une coloration normale, les urines sont devenues plus claires; il n'y a pas de prurit, la douleur de l'hypochondre droit a disparu.

Dans les jours qui suivent; la malade présente un peu de fièvre, de céphalée, un malaise général, liée à une lymphangite qui s'est accompagnée d'induration périphlébitique calmée par des applications humides et chaudes. L'ictère s'est légèrement manifesté, les urines sont un peu plus rouges.

Le 26 *août*, tous ces phénomènes sont petit à petit rentrés dans l'ordre, la grossesse est bien supportée.

Le 12 *septembre*, une cuti-réaction à la luétine de Noguchi reste négative. Dans la suite, l'état de la malade se maintient bien, l'ictère est à son minimum, il n'y a pas d'albumine dans les urines. L'examen obstétrical plusieurs fois pratiqué montre une grossesse normale du côté de la mère et de l'enfant.

Le 31 *octobre*, examen du sang et dosage de cholestérine du sérum : 2 gr. 01.

Le 3 *novembre*, l'état général s'améliore et l'anémie a diminué, la grossesse évolue normalement. Elle est ensuite passée dans le service d'accouchements où le 25 novembre elle met au monde une fille. Rien à signaler du côté du placenta qui pèse 580 grammes.

L'enfant pèse 3.260 grammes et ne porte aucune lésion, aucun stigmate pouvant faire penser à la syphilis. Pourtant la réaction de Wassermann pratiquée à la fois chez la mère et chez l'enfant est positive.

Le 27 *novembre*, nouveaux examens du sang de la mère et de l'enfant.

Le 6 *décembre*, la malade quitte l'hôpital.

EXAMENS HÉMATOLOGIQUES.

6 *mai* 1913 :

Globules rouges	2.980.000
Globules blancs	13.800
dont : Polynucléaires	70,8 p. 100
Moyens mononucléaires	23 —
Grands mononucléaires	2,8 —
Lymphocytes	2 —
Poly. éosinophiles	0,8 —
Myélocytes basophiles	0,6 —

Résistance globulaire :

H¹ . . . 38 H² . . . 36 H³ . . . 34 H totale . . . 30

Hématies granuleuses 5 à 6, 5 p. 100.

Hémolysines. — Pas d'autolysines. Isolysines présence.

Sérum. — Cholestérine 1,26 (méthode de Grigaut). Urée : 0,37.

Essai de dosage de l'hémolysine (en un quart d'heure):

Sérum malade XXX gouttes	+	1/2 goutte	globule X	= H³
—	—	+ 1	—	= H³
—	—	+ 2	—	= H¹
—	—	+ 3	—	= H¹
—	—	+ 4	—	= H⁰
—	—	+ 5	—	= H⁰

5 *juin*. — Résistance :

H¹ . . . 34 H³ . . . 30 H. totale . . . 24

Globules rouges	1.170.000
Globules blancs	6.000
Polynucléaires	84 p. 100
Moyens mononucléaires	10 —
Lymphocytes	6 —
Hématies nucléées	1 —

Hématies granuleuses : 22 p. 100.

Hémoglobine : 50 p. 100 (Tallqvist).

3 *juillet.* — Résistance :

H¹. . . 38 H². . . 34 H totale. . . 26.

Globules rouges	2.430.000
Globules blancs	10.800
Polynucléaires	66,5 p. 100
Grands mononucléaires	2
Moyens mononucléaires	24,5 —
Lymphocytes	5,5 —
Polynucléaires éosinophiles	1,5 —

Hématies granuleuses : 20 à 25 p. 100.

5 *juillet.* — Pas d'autolysine.

Isolysine.

L gouttes	sérum malade	+	1 goutte	hématies	X	= H³	en 10 minutes
XL	—	—	+	—	—	= H³	—
XXX	—	—	+	—	—	= H²	—
XX	—	—	+	—	—	= H°	—

Mêmes résultats à l'étuve : à 37° et à 15°.

24 *juillet.* — Sérum : Cholestérine, 1 gr. 34.

Résistance :

En sang total. . .	H¹. . .	34	H². . .	28	H³. . .	22
En déplasmatisées .	H¹. . .	36	H². . .	30	H³. . .	24

Hémoglobine : 75 p. 100 (Tallqvist).

Globules rouges	2.860.000
Globules blancs	6.000
Polynucléaires	68 p. 100
Mononucélaires	31 —
Myélocytes	1 —

Recherche des antihémolysines :

Sérum lapin	+	Hématies X	+	Eau salée	XX gouttes	=	H³	en 2 heures
—	+	—	+	sérum malade chauffé à 56°	V	—	= H°	—
—	+	—	+	—	X	—	= H°	—
—	+	—	+	—	XX	—	= H°	—

Sérum malade	+	Hématies	X	+	Témoin A chauffé à 56°	V gouttes	=	H³
—	+	—	+	—	—	—	X	—	= H³·³
—	+	—	+	—	—	—	XX	—	= H²
—	+	—	+	témoin B chauffé à 56°			V	—	= H μ
—	+	—	+	—	—	—	X	—	= H°
—	+	—	+	—	—	—	XX	—	= H°

Sérum malade	+	Hématies X	+	témoin C	chauffé à 56°		V	gouttes	= H²
—	+	—	+	—	—	—	X	—	= H⁰
—	+	—	+	—	—	—	XX	—	= H⁰

11 *août* :

Globules rouges	2.550.000
Globules blancs	12.000

Hémoglobine : 70 p. 100 (Tallqvist).
Autolysines : négative.
Isolysines : (avec globules X) : H² en 20 minutes.
Hématies granuleuses 8 à 10 p. 100.
Résistance globulaire :

H¹	36	H²	32	H totale	24

26 *août* :

Globules rouges	2.850.000
Globules blancs	10.000

Hémoglobine : 75 p. 100 (Tallqvist).
Résistance globulaire :

H¹	36	H²	34	H totale	26

Pourcentage :

Polynucléaires	68	p. 100
Grands mononucléaires	1	—
Moyens mononucléaires	30	—
Eosinophiles	1	—

Hémolysine : autolysine : négative.
Isolysine : (globules Y) : H³ en 30 minutes.
Hématies granuleuses : 8 à 10 p. 100.
27 *septembre* :

Globules rouges	3.550.000
Globules blancs	18.000

Résistance :

H¹	38	H²	32	H totale	28

Pourcentage :

Polynucléaires	82	p. 100
Grands mononucléaires	0,5	—
Moyens mononucléaires	17	—
Matzellen —	0,5	—

Hématies granuleuses : 5 à 7 p. 100.

3 *octobre* :

Globules rouges.	2.280.000
Globules blancs.	18.500
dont : Polynucléaires.	78 p. 100
Grands mononucléaires.	2 —
Moyens mononucléaires.	18 —
Eosinophiles.	2 —

Hémolysine (avec globules X) : positive.

31 *octobre*. — *Dosage de l'hémolysine* :

XX	gouttes	sérum	malade	+	0			+	globules X	=	H^3
XV	—	—	—	+	V	gouttes	eau salée	+	—	=	H^3
X	—	—	—	+	X	—	—	+	—	=	H^2
V	—	—	—	+	XV	—	—	+	—	=	H^0

(en une demi-heure à 37°)

Dosage de la cholestérine du sérum : 2 gr. 01.

3 *novembre* :

Globules rouges.	3.510.000
Globules blancs	7.500
dont : Polynucléaires	82 p. 100
Grands mononucléaires .	1 —
Moyens mononucléaires .	17 —

Hémoglobine : 85 p. 100 (Tallqvist).

Hémolysines :

1° Méthode directe . . . . . :	Sérum	malade	+	globules X	=	H^3
			—	—	+	—	Z = H^0
2° Méthode Widal et Weissenbach :	—	—	+	—	Z = H^0

25 *novembre* (accouchement). — Les recherches portent alors sur le sérum et les globules maternels, sur le sérum et les globules de l'enfant obtenus d'abord au niveau du cordon ombilical et plus tard au niveau du talon du nouveau-né (2e et 11e jours).

26 *novembre* :

1	Sérum	malade (frais)	+	globules X.	=	H^3
2	—	—	+	—	enfant (cordon)	=	H^{2-3}
3	—	vieux (4 jours).	+	—	mère	=	H^0
4	—	—	+	—	X.	=	H^{2-3}
5	—	—	+	—	enfant (cordon)	=	H^2
6	—	cordon ombilical (frais)	+	—	enfant (cordon)	=	H^0
7	—	— —	+	—	mère	=	H^0
8	—	— —	+	—	X.	=	H^3

9	Sérum témoin vieux (4 jours)	+	globules enfant (cordon)	=	H^0
10	—	—	+	—	mère	=	H^0
11	—	—	+	—	X.	=	H^0

26 *novembre.* — Globules de l'enfant : Numération

Globules rouges.	3.940.000
Globules blancs	17.400

Environ 1 p. 100 d'hématies granuleuses.
Résistance :

H^1. . . 44	H^2. . . 42	H^3. . . 38

à 30, l'hémolyse n'est pas totale.

27 *novembre.* — Recherche du pouvoir hémolytique chez la mère et chez l'enfant (Globules gardés à la glacière depuis 24 heures).

1	Sérum mère	+	Globules X	=	H^3
2	— —	+	— enfant (prélevés au pied). . .	=	H^2
3	— —	+	Globules cordon. . .	=	H^3
4	— —	+	— mère. . . .	=	$H^{1/2}$ (1)
5	— cordon frais (24 heures)	+	— X	=	H^3
6	— — —	+	— enfant (pied)	=	H^0
7	— — —	+	— cordon. . .	=	H^0
8	— — —	+	— mère. . . .	=	H^0
9	— témoin A.	+	— X	=	H^0
10	— —	+	— enfant (pied)	=	H^0
11	— —	+	— cordon. . .	=	H^0
12	— —	+	— mère. . . .	=	H^0
13	— témoin B (vieux, 14 jours)	+	— X	=	H^0
14	Eau salée 9 p. 100	+	— X	=	H^0
15	— —	+	— cordon. . .	=	H^0
16	— —	+	— mère. . . .	=	H^0 (1)

6 *décembre* :

1	Sérum mère	+	Globules X . . .	=	H^3 (en 1/2 h)
2	— —	+	— enfant. .	=	H^{2-3}
3	— —	+	— malade .	=	H^0
4	enfant.	+	— X. . . .	=	H^1

(1) On voit (tubes 4 et 16) que le sérum de notre malade possède ici un pouvoir autolytique léger rendu décelable par le vieillissement des globules employés pour sa recherche. Seules, des déterminations ultérieures pourront montrer la valeur de cette technique.

Obs. XX. — (Due à l'obligeance du Dr Jean Troisier. — *Ictère hémolysinique hérédo-syphilitique.*

Mme X..., 41 ans.

Antécédents héréditaires. — Père mort ataxique avec un mal perforant plantaire.

Antécédents personnels. — La malade est une jumelle dont la sœur est morte à 3 semaines.

Bien portante, paraît-il, jusqu'à 17 ans; elle présente alors une iritis double, qui dure 6 mois et finit par guérir. Elle est alors atteinte pendant 3 ans d'une anémie à type chlorotique au cours de laquelle apparut pour la première fois une crise de colique hépatique.

Une seconde crise est suivie d'un ictère passager, intense, avec urticaire, sans décoloration des fèces. A 20 ans, l'anémie a disparu et la malade paraît guérie.

Mais l'année suivante se produit à la face interne de la jambe droite une ulcération ovalaire qui ne disparaît qu'au bout de 2 mois.

La malade se marie, n'a pas d'enfant et ne fait pas de fausse-couche. Elle reste en bonne santé jusqu'à l'âge de 38 ans. L'anémie reparaît alors peu à peu et devient intense.

Elle s'aggrave tellement, à 39 ans, qu'une hémorragie rétitienne se produit et abolit presque entièrement la vision de l'œil gauche.

Le syndrome clinique est celui de l' « anémie pernicieuse ». L'examen du sang ne montre qu'un million de globules rouges par millimètre cube avec une faible réaction myéloïde.

La fièvre est continue, aux environs de 38°5 avec une faible rémission matutinale.

L'hypertrophie de la rate est alors perçue par le médecin qui constate également une teinte subictérique manifeste.

Au bout de quelques mois (mars et avril 1912), une amélioration se dessine, la rate n'est plus perceptible, les signes de l'anémie sont moins marqués, l'ictère a disparu et la fièvre est tombée. Une deuxième poussée déglobulisante analogue à la première, avec hypersplénie, se produit en juillet-août 1913 et s'atténue à l'automne. C'est dans ces conditions que nous sommes appelés à examiner cette malade (novembre 1913).

C'est une femme très petite (1 m. 35 environ), très pâle et un peu jaunâtre avec des lèvres décolorées et des sclérotiques franchement jaunes. Le reste du corps amaigri, montre sur un fond anémique et ictérique des téguments flasques avec des zones achromiques et hyperchromiques d'un vitiligo qui remonte à l'adolescence.

A la face interne du tiers supérieur de la jambe droite, se voit une cicatrice ovalaire blanchâtre avec amincissement du tégument.

En face de cette anémie et de cet ictère, un examen de la rate et du foie s'imposait aussitôt.

La rate est volumineuse (25 × 13 centimètres environ), plus abdominale que rétro-costale. Sa consistance est accrue; néanmoins cette slérose splénique ne s'accompagne pas de périsplénite appréciable, ni de douleur à la palpation combinée.

Le foie, également volumineux, déborde les côtes de 4 travers de doigt. Son parenchyme ne paraît pas induré et le bord antérieur est souple. La zone vésiculaire indolore n'est le siège d'aucune manifestation pathologique.

Le cœur est sain; notons seulement un souffle cardio-pulmonaire anémique mésosystolique à la base. Le pouls nullement ralenti est régulier et paraît un peu hypotendu. Pas de pouls capillaire, souffles anémiques légers dans les vaisseaux du cou.

Rien aux poumons.

Du côté du tube digestif, nous notons une certaine anorexie, une langue saburrale, un syndrome fruste de colite, mais aucun signe de néoplasme gastro-intestinal.

Les fèces sont toujours normalement colorées.

Le système nerveux présente à signaler une vivacité de tous les réflexes tendineux.

Pas d'Argyll-Robertson. Il reste à l'œil gauche des synéchies iriennes, conséquences de l'iritis antérieure.

Pas de céphalée, ni de troubles intellectuels.

Pas de prurit.

Les urines, complètement examinées au point de vue chimique, ne présentent d'autre anomalie qu'une quantité exagérée d'urobiline. La réaction de Hay est négative; il n'y a pas de bilirubinurie.

La température est normale. L'examen du sang révélait de nombreuses particularités pathologiques.

Les globules rouges s'élevaient seulement à 2.060.000 par millimètre cube.

Le taux de l'hémoglobine était abaissé à 25 p. 100 (Sahli), à 50 p. 100 (Tallqvist).

Les hématies granuleuses étaient au nombre de 1 p. 100.

Les hématies nucléées, au nombre de 1 p. 150 leucocytes.

La résistance globulaire était normale :

H^1. . 50 H^2. . 40 H^3. . 30

Le diamètre globulaire moyen était augmenté (9 μ).

Les globules blancs 8.000 par millimètre cube se réartissent ainsi :

Polynucléaires neutrophiles.	76,33	p. 100
Moyens mononucléaires. . .	13,33	—
Lymphocytes.	8,33	—
Grands mononucléaires . . .	0,66	—
Myélocytes neutrophiles. . .	1,33	—

Le sérum sanguin, jaune d'or, présentait une forte réaction de Gmelin.

Son taux de cholestérine s'élevait à 2 gr. 04 par litre.

Il contenait une isolysine extrêmement active.

En un quart d'heure, le sérum dissolvait les globules rouges humains normaux (XXV gouttes de sérum pour 1 goutte d'hématies humaines normales lavées).

Cette hémolysine présentait les caractères classiques des sensibilisatrices.

Il n'y avait ni autolysine, ni auto-agglutinine.

La réaction de Wassermann, pratiquée avec 3 antigènes différents, s'est montrée chaque fois fortement positive.

La malade soumise à un traitement par le sérum humain normal associé à une cure mercurielle par l'huile grise s'améliora rapidement. L'ictère, l'anémie disparurent même, mais reparurent ensuite, le traitement ayant été négligé. La médication arsenicale vient d'être instituée chez cette malade.

Obs. XXI. — (Publiée par MM. Gaucher et Giroux dans le *Bulletin de l'Académie de médecine*, 28 mars 1911).

Mlle Lucie H..., 20 ans, femme de chambre, entre dans notre service à l'hôpital Saint-Louis, Salle Henri IV, n° 31 *bis*, le 6 février 1911. Elle vient pour des accidents vulvaires et surtout pour un prurit à prédominance nocturne, ayant débuté un mois auparavant. La malade, a, d'autre part, remarqué que ses yeux ont, depuis 8 jours, pris une teinte jaune qui s'est accentuée progressivement.

L'examen montre l'existence de syphilides papulo-hypertrophiques des grandes lèvres, de syphilides érosives vulvaires et anales ; on note également une roséole maculeuse généralisée à grands éléments et des lésions de grattage peu accentuées, mais nettement plus accusées en certains points, aux mains, à la face antérieure des poi-

gnets et des aisselles. Ces régions sont le siège de papules excoriées, des vésicules à contenu transparent, et, dans les plis interdigitaux, on trouve quelques sillons caractéristiques, d'où le sarcopte a pu être isolé.

D'autre part, les téguments présentent une légère teinte jaune généralisée; les conjonctives sont franchement ictériques. Cet ictère est apparu sans phénomènes généraux, sans troubles digestifs; la malade n'a pas présenté de fièvre; c'est à peine si l'on peut retrouver dans son histoire une légère fatigue pendant les jours qui ont précédé son entrée, et encore cette réaction générale semble plus en rapport avec la poussée secondaire qu'avec l'ictère concomitant.

Dans les antécédents, on ne retrouve aucune maladie antérieure, sauf à 15 ans une anémie assez intense avec pâleur et fatigue générale, ayant nécessité un repos absolu pendant 4 mois et un traitement ferrugineux prolongé. On note, en outre, des troubles anciens de dyspepsie atonique; lenteur des digestions, somnolence et bouffées congestives après le repas, etc. Les antécédents héréditaires ne comportent aucun détail intéressant; le père, alcoolique, est mort à 52 ans; la mère bien portante; 3 sœurs et 1 frère sont en bonne santé; un frère est mort à 23 ans de méningite.

Pas d'ictère dans la famille.

Dès son entrée, la malade est mise au régime lacté.

3 *février*. — Les mêmes symptômes persistent; la température, normale, est à 37°2 le matin; les urines, jaune-foncé, atteignent 1 litre; les selles ne sont pas décolorées.

9 *février*. — Urines : 1 litre; température : normale; pouls à 72, la malade étant au repos et couchée.

10 *février*. — Urines : 750 grammes; température : nomale. Pouls à 68.

11 *février*. — L'ictère persiste avec les mêmes caractères; les urines atteignent 1 litre; leur coloration est d'un jaune tirant sur le rouge; il n'existe aucun phénomène d'intoxication biliaire. Le foie, normal, ne déborde pas les fausses côtes et l'exploration n'éveille aucune sensibilité anormale. La rate est augmentée de volume et la percussion donne une matité verticale de 9 centimètres et une matité transversale de 10 centimètres. Le cœur bat dans le cinquième espace un peu en dedans du mamelon; sa matité est normale; on entend à l'auscultation un souffle apexien inconstant, doux, méso-systolique. Le pouls régulier est bien frappé, bat 80 fois à la minute. La langue n'est pas saburrale; il n'existe aucun trouble digestif, sauf une légère constipation. Les selles ne sont pas décolorées.

Les jours suivants, les mêmes phénomènes persistent.

RECHERCHES DE LABORATOIRE (par M. Giroux).

Examen des urines. — Urines du 10 février. L'urobiline existe en forte proportion ; une première recherche des pigments normaux sur 10 centimètres cubes d'urine ayant donné un résultat douteux, l'expérience a été recommencée sur 100 centimètres cubes ; elle a permis de constater des pigments en très faible proportion ; la recherche des acides biliaires a été négative.

Urines du 20 février 1911 (volume 1.300) :

	Par litre	Volume total
Albumine	Traces infinitésimales	
Azote de l'urée	10 gr. 517	13 gr. 672
Azote total	12 gr. 910	16 gr. 523
AzH^3 (en azote)	0 gr. 592	0 gr. 769
Urée	22 gr. 570	29 gr. 341
Rapport azoturique	82,70	
Rapport azote ammoniacal; azote total	4,6	
Pigments biliaires	néant	
Acides biliaires	néant	
Urobiline	en forte proportion.	

Examen du sang. — La coagulation se fait normalement et le caillot se rétracte, en laissant exsuder un sérum d'une coloration nettement supérieure à la normale, et dans lequel on a pu déceler des pigments normaux en faible proportion et une fluorescence verte très nette en présence des sels de zinc.

Hémoglobine (Tallqvist) : 80 p. 100.

Numération (sang du 8 février) :

Globules rouges	3.920.000
Globules blancs	6.000

Equilibre leucocytaire. — Sang coloré par l'hématéine-éosine ;

Polynucléaires neutrophiles	55	p. 100
Polynucléaires éosinophiles	4	—
Grands mononucléaires	7	—
Moyens mononucléaires	16	—
Lymphocytes	7	—
Formes de passage	11	—

Sang coloré par le triacide d'Ehrlich :

Polynucléaires neutrophiles. . .	58	p. 100
Polynucléaires éosinophiles. . .	4	—
Grands mononucléaires.	8	—
Moyens mononucléaires.	15	—
Lymphocytes	8	—
Formes de passage	7	—

Résistance globulaire. — Le 8 février, par le procédé du sang total de MM. Vaquez et Ribierre, nous obtenons :

Hémolyse légère	à	44
Hémolyse nette.	à	40
Hémolyse forte.	à	36

Par le procédé des hématies déplasmatisées de MM. Widal, Abrami et Brulé, nous trouvons des résultats identiques :

Hémolyse légère	à	44
Hémolyse nette.	à	40
Hémolyse forte.	à	36

Le 10 mars, par le procédé des hématies déplasmatisées, nous obtenons chez la malade et deux témoins :

Hémolyse légère	à	48
Hémolyse nette.	à	44
Hémolyse forte.	à	40

Auto-agglutination des hématies. — Le mélange, dans un verre de montre, d'une goutte des hématies de la malade et de XX gouttes de son sérum, s'accompagne rapidement de la formation d'un précipité rouge brique qui se sédimente; mais la pellicule formée est peu adhérente et ne résiste pas même après une heure de contact, aux secousses imprimées au verre de montre.

Hématies granuleuses : 8 à 10 p. 100. — Ces hématies présentent soit un riche réseau très basophile le plus souvent situé au centre de l'élément, soit des granulations isolées; un certain nombre d'entre elles sont éclatées, et il ne persiste plus que le réseau basophile dans l'intervalle des hématies voisines. Ces éléments, comme l'ont bien montré MM. Widal, Abrami et Brulé, sont polychromatophiles, de volume inégal (macrocytes et microcytes). La polychromatophilie est un caractère qu'on retrouve d'ailleurs sur certaines hématies non granuleuses.

Autohémolysines. — Le mélange du sérum de la malade et de ses globules mis à l'étuve à 37° pendant 2 heures, s'accompagne d'une

hémolyse légère, mais nette, tandis que les mélanges témoins restent intacts sans diffusion de l'hémoglobine dans le sérum qui surnage. L'hémolyse des globules de la malade est relativement rapide et nette après un séjour d'un quart d'heure à l'étuve. L'examen à l'hématoscope de Hénocque négatif chez les témoins montre chez la malade l'absorption de la partie droite du spectre et deux bandes sombres caractéristiques entre le rouge et le vert.

Isohémolysines. — Le mélange du sérum de la malade et de globules étrangers s'accompagne, après séjour à l'étuve, d'une hémolyse comparable à celle de l'expérience précédente par sa rapidité et son intensité. Au contraire, les mélanges de sérum et de globules témoins, de sérums témoins et de globules de la malade ne donnent aucune hémolyse.

Après séjour à l'étude des sérums plus globules, nous avons recherché la résistance des globules, non hémolysés. Cette recherche nous a montré que les globules de la malade commençaient à diffuser très légèrement leur hémoglobine dans une solution de chlorure de sodium à 4 p. 1.000, tandis que les globules témoins hémolysaient nettement à 44 et fortement à 40; il résulte de ces faits que les globules détruits étaient précisément ceux dont la fragilité étaient le plus marquée aux solutions hypotoniques.

Épreuve de Donath et Landsteiner. — Quatre tubes sont mis à la glacière pendant 24 heures; le premier renferme un mélange de sérum de la malade et de ses propres globules; le second un mélange de sérum de la malade et de globules étrangers; les deux autres renferment un sérum témoin, auquel on ajoute, dans l'un, des globules témoins et, dans l'autre, des globules de la malade. A la sortie de la glacière, les tubes sont mis à l'étuve à 37° pendant 2 heures; le sérum témoin n'hémolyse ni ses propres globules ni ceux de la malade; le sérum de cette dernière hémolyse ses propres globules et les globules étrangers. L'hémolyse est absolument comparable à celle qui fut obtenue par le seul séjour à l'étuve et nullement modifiée par l'action préalable du froid.

9 *mars.* — La malade présente encore une légère teinte subictérique avec pâleur de la peau et des muqueuses; l'examen du sang montre une coagulation normale, avec fluorescence verte très nette de sérum. La recherche des hémolysines donne des résultats qui concordent avec les premières recherches. D'autre part, le sérum, chauffé à 56° pendant une demi-heure, perd son pouvoir hémolytique, mais provoque une agglutination rapide des hématies et surtout des hématies étrangères.

Le culot formé ne peut être émulsionné par les secousses imprimées

au tube; il se résout en grumeaux qui, par le repos, se sédimentent rapidement en laissant surnager un sérum limpide. En réactivant le sérum chauffé par addition de sérum frais, il se produit, après quelques minutes de séjour à l'étuve à 37°, une hémolyse très nette, surtout aux dépens des globules étrangers.

16 *mars*. — La coagulation est normale, le caillot plus rétractile, qu'au cours des recherches antérieures; le sérum a repris sa coloration normale et perdu sa fluorescence verte. La recherche des hémolysines est négative.

Recherche du tréponème dans le sang. — Chez nos deux malades, nous avons recherché le tréponème dans le sang par la méthode de Ravaud et Ponselle. Nous avons recueilli le sang dans l'eau distillée et traité le caillot par la technique de Levaditi. Dans les deux cas, cette recherche a été négative.

MM. Chauffard, Guy-Laroche et Grigaut ont montré que le taux de la cholestérine était normal au cours des ictères hémolytiques congénitaux et acquis, tandis que les ictères hépatiques s'accompagnaient d'hypercholestérinémie. Nous regrettons de n'avoir pu, dans nos deux cas, vérifier ces différentes recherches.

Obs. XXII. — (Publiée par MM. Sauvage et Vincent. *Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris*, mars 1913, n° 3, p. 156).

M. B..., 27 ans, fille d'un alcoolique avéré et d'une femme morte albuminurique.

Rien à signaler dans les antécédents personnels jusqu'à l'époque de la première fertilisation.

1re grossesse, terminée à terme en avril 1905, par l'extraction au forceps d'un enfant vivant, qui fut élevé au sein maternel pendant quelques mois et mourut à 3 ans et demi d'accidents attribués à une méningite.

L'allaitement dut être interrompu en raison des troubles généraux qui nécessitèrent le traitement de la femme pendant 3 mois dans le service du Professeur Brissaud et une convalescence à l'asile de Villepinte.

2e grossesse, terminée prématurément au 7e mois par l'expulsion d'un enfant qui mourut pendant le travail. (Maternité de Lariboisière, le 3 août 1907).

En 1909, douleurs articulaires et tenaces qui sont traitées par des

piqûres faites tous les deux jours dans le service de M. Vaquez et pour lesquelles la malade serait restée pendant 6 mois à l'hôpital.

Changement de procréateur à dater du 29 décembre. Un mois après, première poussée d'ictère durant 6 semaines. Pendant cette crise, il n'y aurait eu aucune douleur et on aurait seulement constaté de légères élévations de température. Seconde poussée d'ictère s'accompagnant de quelques douleurs dans la région hépatique et persistance de la coloration des téguments pendant 3 semaines en janvier 1911.

Dans ces conditions, la malade est fertilisée pour la 3e fois, ayant ses dernières règles du 15 au 23 juin 1911.

Les premières semaines de la grossesse sont marquées par des vomissements fréquents et des syncopes répétées.

Un écoulement sanguin persistant depuis 8 jours et s'accompagnant de quelques douleurs abdominales font redouter un avortement et décident la malade à entrer à la Maternité de la Pitié, le 27 novembre 1911, dans le service de M. Potocki.

Elle n'était en observation au dortoir que depuis 3 jours lorsque le 30 novembre, elle se plaint de douleurs continues dans la région hépatique avec irradiation dans l'épaule droite. Ces douleurs ne semblent pas très violentes et ne présentent que quelques paroxysmes pénibles pendant les 48 premières heures. En même temps, bien que tous les accidents du côté de l'utérus aient disparu, la température oscille entre 37° et 37°8.

Le 6 décembre, commence à apparaître de l'ictère qui devient rapidement très manifeste pendant les jours suivants. Les téguments et les conjonctives prennent une coloration jaune clair intense; les urines sont foncées et de coloration acajou ; les matières fécales sont fortement colorées. La région cystique est très douloureuse à la pression, et la palpation y fait reconnaître pendant quelques jours une tuméfaction qui paraît bien correspondre à la vésicule biliaire. Le foie n'a pas augmenté de volume. Les douleurs persistent par intermittences.

A partir du 12 décembre on est frappé par l'aspect spécial de la malade, la teinte ictérique s'efface rapidement sur les téguments et fait place à une coloration blanc verdâtre qui fait penser à une anémie pernicieuse.

L'examen du sang vérifie le diagnostic et montre que le nombre des globules rouges est tombé à 800.000.

Pendant 2 mois, la malade reste dans le service, conservant sa teinte cadavérique, se plaignant d'une perte absolue des forces, incapable de quitter son lit et dyspnéique au moindre effort. Crises intermittentes d'insomnies et de douleurs épigastriques. La persistance d'un

degré marqué d'embonpoint constraste avec la gravité de ces symptômes. Un certain nombre d'incidents se greffent sur cet état général.

Céphalée extrêmement violente avec troubles visuels, diminution dans la netteté de la vision, vertiges, photophobie. Pendant plusieurs jours, la malade reste constamment assise soutenue par une pile d'oreillers, ne cessant de se tenir la tête entre les mains et exigeant l'obscurité dans sa chambre. Ces symptômes sont particulièrement marqués du 19 au 20 décembre, puis ils disparaissent lentement.

Le 8 janvier, apparition à la face dorsale des pieds d'un œdème blanc qui s'étend les jours suivants à la partie inférieure des jambes, tout en restant très modéré et diminue ensuite pour disparaître complètement au bout d'une semaine. Poussée d'ictère léger durant 5 jours à la fin de janvier. Coloration peu intense des téguments, pas de douleurs concomitantes, aucune modification à l'exploration de la région hépatique. Douleurs vives et persistantes dans le genou gauche. Au début de février, pas de douleur à la pression, et aucun signe d'épanchement dans l'articulation.

Examen clinique. — L'examen général montre seulement la présence d'une leucomélanodermie très nette autour du cou; l'auscultation permet de constater un souffle systolique léger et localisé au foyer aortique avec souffle cataire dans les jugulaires.

La température rectale oscille entre 37 et 37°,8 du 28 novembre au 15 janvier avec maxima correspondant à la période ictérique. Elle reste ensuite définitivement entre 36°8 en 37°3. Dissociation très manifeste entre la température et le pouls qui est accéléré. La courbe générale des pulsations montre une accélération intermittente entre 80 et 100, avec quelques minima à 70, du 28 novembre au 17 décembre. A partir de cette date, le pouls reste constamment entre 100 et 120, avec une période de maxima entre 120 et 130 du 3 au 10 janvier.

La pression artérielle prise chaque jour avec le sphygmomanomètre de Potain, le seul que nous ayons eu à notre disposition, a constamment oscillé entre 12 et 14.

Les mouvements respiratoires sont entre 20 et 26 par minute, avec 2 périodes de maxima entre 28 et 32, correspondant à des crises d'oppression nocturne, revenant à intervalles irréguliers et espacés.

Examen du fond de l'œil (Monthus). — Papille un peu pâle et légèrement floue; veines très tortueuses; autour de la papille, quelques points d'hémorragie minimes; pas de dépôts blancs.

Examen obstétrical. — Développement de l'utérus d'abord lent et régulier, puis plus rapide et exagéré par production de liquide amnio-

tique en excès. Le 2 février, le fond de l'utérus, qui a remonté de 4 centimètres en 6 jours atteint 32 centimètres au-dessus du pubis. Sensation de flot par le palper et ballottement céphalique très marqué. Fœtus très mobile, le plus souvent en présentation du siège.

Les bruits du cœur fœtal sont perçus jusqu'au jour de la sortie de la malade.

Traitement. — Régime lacté absolu pendant le 1er mois. Régime lacto-végétarien auquel on adjoint des viandes blanches et des jus de viande pendant le 2e mois du séjour à l'hôpital.

Injections de cacodylate de soude à 6 centigrammes tous les 2 jours. Inhalations d'oxygène. Hématol.

M. Potocki déconseille l'interruption de la gestation. Sa décision paraît d'autant plus opportune que pendant la dernière quinzaine de janvier, il se produit une amélioration évidente, marquée par un relèvement des forces et la possibilité de quitter le lit. A tel point que, malgré toutes les représentations qui lui sont faites, la malade quitte la Maternité le 9 février 1912.

Elle revient consulter le 16 mars. A ce moment, on peut constater qu'il n'y a plus excès de liquide amniotique. Hauteur utérine : 32 centimètres. Enfant vivant en présentation du sommet. La malade est toujours dans le même état et doit garder le lit chez elle.

Rentre à nouveau dans le service le 20 mars, très abattue, frissonsante, avec un pouls de 126 et perdant un peu de sang depuis 2 jours. Les bruits du cœur fœtal ne sont plus perçus.

Accouchement. — Expulsion le 26 mars, à 4 h. 30, d'un fœtus macéré pesant 3.150 grammes. Placenta : 720 grammes à gros cotylédons et œdématié.

Suite de couches. — Température entre 37° et 38° et pouls entre 90 et 100. L'état de la malade s'améliore avec une rapidité surprenante Les forces reviennent; l'appétit est régulier et intense. Le 4 avril, la malade rentre chez elle, 8 jours après, apparition d'une *phlegmatia alba dolens.*

Séjour au lit pendant 2 mois. Convalescence à la campagne pendant un mois; la malade peut reprendre ses occupations de couturière. Mais elle reste affaiblie et souffre de douleurs paroxystiques dans les membres, particulièrement dans l'avant-bras droit.

Revue le 28 janvier 1913, elle présente encore une teinte blafarde des téguments. La leucomélanodermie cervicale est encore très apparente. Cependant l'examen complet ne permet de constater aucune lésion; en particulier, l'exploration du foie, de la rate et du cœur reste négative. La malade a son embonpoint habituel; elle est active.

Revue pour la dernière fois le 7 février 1913, la pâleur anémique est beaucoup moins accentuée; les forces semblent tout à fait revenues, à part quelques douleurs dans l'avant-bras droit; la malade dit avoir conscience du retour à son état de santé habituel.

RECHERCHES DE LABORATOIRE.

Examens hématologiques. — 15 *décembre* 1911. — Sang recueilli par ponction veineuse. Globules rouges : 800.000.

Anisocytose; poïkilocytose; globules granuleux et nucléés en grand nombre. Globules blancs : 30.000.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires.	76	p. 100
Grands mononucléaires	3	—
Moyens et petits mononucléaires.	7	—
Éosinophiles	3	—
Myélocytes	6	—
Hématies nucléées.	5	—

18 *décembre.* — *Ponction veineuse* :

Globules rouges : 930.000. Mêmes caractères morphologiques qu'à l'examen précédent. Globules blancs : 32.000. Hématies : 15 p. 100 (Gowers). Valeur globulaire : 0,7.

Résistance globulaire :

H^1. . . 52 H^2. . . 48 H^3. . . 44

Caractères de coagulation : formation rapide du caillot; sérum jaune rougeâtre et légèrement lactescent.

Urobiline et traces de pigments biliaires dans le sérum. Cholestérine : 2 gr. 50 au litre de sang total (Grigaut).

21 *décembre.* — *Ponction veineuse* :

Globules rouges : 932.000. Anisocytose très marquée; poïkilocytose peu accentuée; pas de polychromatophilie. Globules blancs : 40.000. Présence d'hématies nucléées et de myélocytes. Hématies : 25 p. 100. (Tallqvist). Valeur globulaire : 0.75.

Urobiline dans le sérum; pas de pigments biliaires.

25 *décembre.* — *Ponction du doigt* (Géry) :

Globules rouges : 852.000. Hématies : 25 p. 100 (Tallqvist).

27 *décembre.* — *Ponction veineuse* (Géry) :

Globules rouges : 888.000. Anisocytose : ++++, Polychromatophilie : ++; poïkilocytose : + Globules blancs : 15.200.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires : 80 p. 100 (neutrophiles, 78; éosinophiles, 1,4; basophiles, 2,8)
Myélocytes . . : 3 — (éosinophiles, 0; basophiles, 0,4; neutrophiles, 2,4)
Mononucléaires: 14 — (moyens, 8; petits, 6)

Formes de transition : 3 p. 100, Hémoglobine : 15 p. 100 (Tallqvist). Valeur globulaire : 0.83.

29 *décembre. — Ponction du doigt* (Géry) :

Globules rouges.	1.068.000
Globules blancs	11.600

Hématies : 20 p. 100. Valeur globulaire : 0.93.

2 *janvier. — Ponction du doigt* (Géry) :

Globules rouges : 928.000. Hémoglobine : 15 p. 100.

4 *janvier. — Ponction du doigt* (Géry) :

Globules rouges.	1.076.000
Globules blancs	31.600

Hémoglobine : 20 p. 100.

N.B. — Pour apprécier la valeur de cette hyperleucocytose, il est bon de retenir que, à cette date et pendant 3 jours, la malade présente une lymphangite et de l'induration autour d'une piqûre de cacodylate.

6 *janvier. — Ponction veineuse* (Aynaud) :

Globules rouges.	1.060.000
Globules blancs	32.200
Globulins.	605.000

Formule leucocytaire :

Polynucléaires . .	80	p. 100	neutrophiles, 75,7 éosinophiles, 4,3
Myélocytes. . . .	2	—	
Mononucléaires. .	18	—	
Grands et moyens.	5,1	—	
Lymphocytes. . .	12,9	—	
Hématies nucléées.	4	—	leucocytes

9 *janvier. — Ponction du doigt* :

Globules rouges.	750.000
Gobules blancs	20.000

Hémoglobine : 20 p. 100.

13 *janvier. — Ponction veineuse* :

Globules rouges : 712.000 ; Polychromatophilie ++++ ; aniso-

cytose +++; poïkilocytose +. Globules blancs : 20.000. Hémoglobine : 20 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	86,66 p. 100	neutrophiles,	85,33
		éosinophiles,	1,33
Formes de transition	1	—	
Myélocytes neutrophiles	3	—	
Mononucléaires grands et moyens	6	—	
Lymphocytes	2,33	—	

Hématies nucléées : pour 100 leucocytes, on trouve 4 mégaloblastes, 2 normoblastes, 2 microblastes.

17 *janvier. — Ponction du doigt* :

Globules rouges	684.000
Globules blancs	16.400

Hémoglobine : 25 p. 100 (Tallqvist).

30 *janvier. — Ponction du doigt* ;

Globules rouges	826.000
Globules blancs	21.200

Hémoglobine : 25 à 30 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	87,8 p. 100	neutrophiles,	85,4
		éosinophiles,	2,3
Myélocytes	1,6 —	neutrophiles,	1,4
		basophiles,	0,2
Mononucléaires grands et moyens	6 —		
Lymphocytes	4 —		

Pour 500 leucocytes : 5 hématies nucléées : (3 mégaloblastes, 2 normoblastes).

16 *mars. — Ponction veineuse* :

Globules rouges	720.000
Globules blancs	16.200

Hémoglobine : 40 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	89,50 p. 100	neutrophiles,	88
		acidophiles	1,50
Myélocytes neutrophiles	2 —		
Formes de transition	1 —		
Mononucléaires grands et moyens	5 —		
Lymphocytes	2,50 —		

Pour 200 leucocytes : 1 hématie nucléée.

28 *mars*. — *Ponction du doigt* :

Globules rouges	1.152.000
Globules blancs	12.000

Hémoglobine : 45 p. 100.

1er *avril*. — *Ponction veineuse* :

Globules rouges	3.084.000
Globules blancs	11.600

Hémoglobine : 55 p. 100 (Tallqvist) et 50 p. 100 (Gowers).

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	81,66	p. 100	neutrophiles, 80 éosinophiles, 1,66
Formes de transition	3	—	
Myélocytes	3	—	neutrophiles, 2,66 basophiles, 0,33
Mononucléaires grands et moyens	8,33	—	
Lymphocytes	4	—	

Pour 100 leucocytes : 4 hématies nucléées (normoblastes 1,66, mégaloblastes 2,33).

Morphologie des globules rouges : anisocytose à peu près disparue. Polychromatophilie et poïkilocytose très diminuées.

28 *janvier* 1913. — Ponction veineuse : Globules rouges 2.800.000 (légère poïkilocytose et anisocytose peu appréciable. Pas d'hématies granuleuses par le procédé de Widal-Abrami).

Globules blancs : 8.500 : Hémoglobine : 70 p. 100 (Tallqvist). Valeur globulaire sensiblement égale à 1.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	55	p. 100
Lymphocytes	41	—
Grands mononucléaires	3,5	—
Éosinophiles	0,5	—

Pour 100 leucocytes : 1 hématie nucléée (normoblaste, et 1 myélocyte neutrophile.

7 *février* 1913. — Ponction veineuse. La numération des globules rouges donne une augmentation considérable ; plusieurs numérations successives par des observateurs différents donnent : 5.600.000 et 6.000.000. Globules blancs : 8.500. Hématies : 75 p. 100.

Réaction de Wassermann. — La réaction de Wassermann a été for-

tement positive à deux examens faits le 23 décembre 1911 et le 28 janvier 1912.

Le sang du mari de la malade examiné également le 28 janvier donnait une réaction franchement positive.

III. — RECHERCHES UROLOGIQUES.

11 *décembre* 1911. — Pendant la période d'ictère, très grande quantité de pigments biliaires; diminuent très rapidement; mais l'urobiline reste en grande quantité.

18 *décembre*. — Pas de pigments biliaires, pas d'albumine. Enorme urantité d'urobiline; présence d'indoxyl. Teneur par litre : chlore 0,882; urée 25 gr. 222; phosphore 1,47.

23 *décembre*. — Urobilinurie massive et persistante.

Les analyses quotidiennes faites à deux reprises pendant 8 jours, du 9 au 16 janvier et du 22 au 30 janvier montrent comme modification urologique principale la persistance de l'urobilinurie à grosse dose, l'absence persistante d'albumine et de pigments biliaires.

La courbe de volume d'urine montre d'abord une élimination inférieure à la normale, entre 750 et 1.000 jusqu'au 24 décembre, puis une période d'excrétion plus active avec 1.500 à 2.000 grammes avec un maximum à 2.500 grammes pendant un jour, et à partir du 24 janvier une élimination fixe entre 1.000 à 1.500.

IV. — EXAMEN DES MATIÈRES FÉCALES.

Les matières fécales sont restées constamment très colorées, surtout pendant la période d'ictère qui a marqué le début de l'observation.

Trois examens faits au Collège de France n'ont permis de constater la présence d'aucun parasite intestinal.

L'hémolyse spontanée a pu être démontrée directement, indépendamment de l'ictère intense, de l'urobilinurie massive et persistante, de la coloration très foncée des matières fécales, qui déjà pouvaient la faire soupçonner dans une certaine mesure, du fait du seul examen clinique.

Si on recueille du sang de la malade dans un tube ordinaire, le sérum exsudé est coloré fortement en rose par l'hémoglobine, et cette

teinte augmente jusqu'au lendemain matin. Le sérum est donc franchement laqué et il y a apparence d'hémoglobinémie.

Mais cette hémoglobinémie se produit *in vitro* et n'existe pas dans le sang circulant.

Si, en effet, on recueille le sang dans un liquide fixateur de globules rouges, tel que le liquide de Marcano, le liquide qui surnage après centrifugation ne présente pas de coloration ou tout au moins sa coloration ne diffère pas de celle d'un sérum normal témoin.

On peut faire aussi l'expérience suivante : du sang est recueilli dans un tube paraffiné refroidi afin de retarder la coagulation. Une centrifugation immédiate entraîne les globules rouges au fond du tube et il surnage un plasma clair. On décante rapidement ce plasma et on le laisse se coaguler; on obtient ainsi un sérum très clair. Au contraire, le sérum qui est resté au contact des globules est fortement laqué.

On doit donc conclure que, *in vitro*, les globules sanguins de la malade étaient hémolysés par leur propre sérum.

Il a été difficile de préciser si cette hémolyse spontanée était en rapport avec la fragilité des globules ou avec la présence d'hémolysines dans le sérum.

Il paraît certain que les globules présentaient une fragilité d'un ordre spécial. Ils étaient en effet hémolysés quand on les mettait en contact avec un sérum humain pris au hasard. (Les faibles quantités de sang que nous avons pu prélever sans nuire à notre malade nous ont empêché de rechercher l'auto-agglutination, de refaire l'expérience de Donath et Landsteiner et de rechercher si les hématies étaient sensibilisées par le sérum de la malade, le sérum témoin agissait seulement comme complément).

Mais la résistance des globules aux solutions salines était normale, comme on a pu le vérifier à plusieurs reprises. Aussi, bien que l'insuffisance du sérum nous ait empêché d'y rechercher les caractéristiques des hémolysines, nous inclinons à penser que l'hémolyse spontanée observée chez notre malade était en rapport avec la présence d'hémolysines.

Mais il importe de remarquer que ces hémolysines, si elles existaient, étaient des autolysines. En effet, le sérum de la malade mis au contact de globules sanguins humains ne les a pas hémolysés.

Quoi qu'il en soit du mécanisme, un fait brutal reste; le sérum de la malade était toxique pour ses propres globules pendant tout le temps où la grossesse a été marquée par l'évolution des accidents graves d'anémie et pendant près d'un an après l'accouchement.

Obs. XXIII. — (O. Roth. Zur Frage des « Ictere hemolysinique) ». *Deutsches Archiv für klinische Medizin*, 1913. CX. 1. 2.

O... Johanna, 38 ans, sans antécédents personnels, atteinte il y a 7 ans d'érysipèle et de thyroïdectomie pour goître, il y a 8 ou 9 ans. En dehors de ces faits, bien portante, n'est pas mariée, bien réglée, pas de grossesse.

Il y a 2 mois, à peu près, elle a vu apparaître au niveau de la jambe droite, une grosseur nécessitant son entrée à la clinique chirurgicale de Zürich. Grâce au traitement médical, cette tumeur a diminué. Atteinte d'anémie grave, progressive, on la transporta, le 3 septembre, à la clinique médicale. La malade prétend avoir été toujours un peu pâle ; elle entend mal depuis quelque temps; ses facultés mentales paraissent diminuées.

Actuellement, 3 septembre, la malade est petite et pâle, le teint est d'un jaune nettement accentué, elle donne l'impression d'un état de dénutrition, elle est amaigrie; température 37°2; légers œdèmes des jambes.

A la superficie de la jambe droite, à la partie moyenne environ, on voit une tumeur grosse comme une pièce de 5 francs, mal circonscrite, présentant une fluctuation qui donne la sensation de sérosité, non de pus.

Les bords en sont légèrement surélevés, d'une coloration rougeâtre, ils sont infiltrés.

Le visage, en particulier la région orbiculaire, est un peu œdématié; les sclérotiques sont nettement jaunes, les conjonctives et les autres tissus oculaires sont aussi d'une pâleur extrême.

Les pupilles réagissent bien.

La langue, le larynx ne présentent rien à signaler.

Elle présente de plus au cou des cicatrices linéaires du goître. Pas de ganglions lymphatiques. Du côté gauche du cou, débris gros comme une prune d'un lobe thyroïdien.

La matité cardiaque va de 1 cm. 5 du bord droit du sternum, au niveau de la 3e côte à gauche, et à 2 centimètres en dehors de la ligne mamelonnaire.

On entend un bruit systolique distinct et soufflant un peu au-dessus du foyer mitral, moins accentué au niveau des foyers tricuspidien et pulmonaire. Bruits aortiques nets. Pouls régulier à 108. Rien du côté des poumons.

Abdomen. — Examen du foie : la matité hépatique commence sur

la ligne mammaire droite au bord supérieur de la 5e côte et descend jusqu'au rebord costal; sur la ligne médiane jusqu'au milieu de la ligne xypho-ombilicale. Le bord inférieur du foie n'est pas accessible à la palpation.

La rate est un peu augmentée de volume, son pôle inférieur est nettement accessible à la palpation dans l'inspiration profonde.

Dans les urines, traces d'albumine et urobilinurie marquée, pas de pigments biliaires.

Aucun trouble à l'examen ophtalmoscopique.

Estomac.— Une heure après le repas d'épreuve on obtient 100 centimètres cubes de contenu gastrique, d'odeur âcre colorant fortement le papier kongo. Acides libres : 0,144. Acidité totale : 75.

Réaction de Wassermann positive.

Examen du sang. — Pratiqué à trois reprises :

	5 SEPTEMBRE	1er OCTOBRE	14 OCTOBRE
Hémoglobine	31 p. 100	16 p. 100	17 p. 100
Globules rouges	1.156.000	468.000	543.000
Valeur globulaire	1,3	1,7	1,5
Leucocytes	2.780	1.050	1340
Polynucléaires neutropiles	69 p. 100	18 p. 100	39,5 p. 100
Polynucléaires éosinophiles	0,2 —	1,5 —	1 —
Lymphocytes	24,3 —	38 —	50 —
Grands mononucléaires et formes de transition	6,5 —	22 —	9,5 —
Matzellen	»	0,5 —	»
Mégaloblastes	320 par cm³	360 par cm³	280 par cm³
Normoblastes	230 par cm³	598 par cm³	760 par cm³
Globules rouges polychromatophiles	12.820	17.550	26.040
Globules rouges à granulation basophiles	12.360	39.300	18.540

Remarques. — Le 5 septembre, anisocytose et poïkilocytose. Le 1er octobre, anisocytose et poïkilocytose; les noyaux des normoblastes sont en grande partie en pycnose et en caryorexie. Le 14 octobre résistance osmotique des *hématies* (H^2 0.50, H^3, 0,28).

Diagnostic. — L'examen du sang démontre qu'il s'agit d'une anémie pernicieuse typique dans l'étiologie de laquelle entre probablement la syphilis (tumeur de la jambe et réaction de Wassermann positive).

La seule chose surprenante est le résultat de l'examen fonctionnel de l'estomac.

Traitement par l'arseniate de potasse, mais l'anémie devient de plus en plus intense, le nombre des globules rouges diminue notablement. La malade vomit tous les jours, le bruit systolique devient de plus en plus net.

Au début du mois d'octobre apparaissent des œdèmes sur la cuisse et le dos; le volume de la rate augmente de plus en plus, la dyspnée est intense.

Le 15 octobre, hémorragie intra-oculaire de l'œil droit; dans les urines forte urobilinurie, les selles n'ont jamais été acholiques.

Le 16 octobre, la malade meurt.

Autopsie. — Anémie générale, dilatation et hypertrophie nette de certaines parties du cœur, œdème pulmonaire. Grosse rate ayant une consistance assez dure et mesurant 19 × 9 × 4 centimètres; coloration rouge foncé.

Le foie, coloration brun foncé; le centre des lobules est clair. Les reins présentent aussi une coloration brun foncé prononcée.

La moelle osseuse du fémur et de la colonne vertébrale est légèrement rouge.

Examen microscopique. — La moelle osseuse montre aux frottis et à la coupe une quantité innombrable de mégalo et de normoblastes dont les noyaux sont en partie bien formés, en partie en dégénérescence pigmentaire ou en caryorexis.

A côté d'eux, mégalocytes et normocytes qui présentent en partie un protoplasma polychromatique, beaucoup de myélocytes et de cellules lymphoïdes (myéloblastes).

Rate. — Follicules atrophiés, hyperplasie de la pulpe, contenant une grande abondance d'érythrocytes et d'érythroblastes, dont les noyaux sont en caryorexis ou pycnose, peu de myélocytes, absence de macrophages.

Sidérose assez marquée des reins et aussi du foie.

Dans les viscères, pas de foyer hémorragique.

Examens hématologiques — Pendant les premiers jours de son séjour à l'hôpital on a recueilli par saignée 15 centimètres cubes de sang de la veine du bras. Après un séjour de 2 heures à la température ordinaire, on constate que le sérum sanguin est fortement coloré par le sang.

Pensant à une faute de technique, la saignée a été répétée, et toujours le sérum contenait de l'hémoglobine en quantité, après une heure de dépôt, et cela n'importe où : à l'étuve, à la glacière, ou à la température ordinaire.

Quand on a fait la saignée de la veine cubitale, le sang obtenu a été centrifugé et le sérum séparé du plasma. Ce sérum, ainsi obtenu, était coloré en jaune par la bile, mais ne contenait pas trace d'hémoglobine.

Donc l'autohémolyse se produisait seulement *in vitro*.

Des expériences ultérieures ont montré que le sérum dissolvait ses propres globules déplasmatisés, à l'étuve, mais seulement en faible proportion. L'hémolyse n'était pas plus prononcée après séjour d'une demi-heure à la glacière.

Par contre, l'hémolyse était beaucoup plus prononcée, si on y ajoutait le coagulum sanguin préalablement lavé au sérum physiologique.

Plus tard on a constaté que les hématies déplasmatisées donnaient une auto-agglutination peu marquée.

Des recherches ultérieures n'ont pas seulement démontré l'action du sérum de la malade sur les globules rouges d'autres malades, ainsi que l'ont fait Chauffard et Vincent.

Nous savons, grâce aux nombreuses recherches récentes d'Ehrlich et Morgenroth, de Grafe et Graham, de Dongern, Hirschfeld, le rôle important de l'agglutination et de l'hémolyse par le sérum, mais aussi celui du pouvoir des globules rouges; aussi a-t-on étudié les rapports des globules rouges de la malade à l'égard de sérums étrangers.

Il était important de connaître aussi les rapports des globules rouges étrangers avec ces sérums; il a été nécessaire pour cela de pratiquer un millier de recherches d'agglutinations et d'hémolyses, une faible partie de ces recherches est rapportée ici.

En ce qui concerne l'hémolyse, il faut noter que le pouvoir hémolytique du sérum disparaît par chauffage de 1/2 heure à l'étuve à 57°.

Les recherches de réactivation entreprises n'ont pas grande valeur puisque, même à petites doses, le sérum de cobaye hémolysait les globules rouges de Johanna O...

Le pouvoir d'agglutination persistait même après chauffage du sérum 1/2 heure à l'étuve à 57°.

Suivent 2 tableaux, l'un pour l'hémolyse, l'autre pour l'agglutination : (nous les résumons ici) :

Le premier montre l'auto et l'isohémolyse en ce qui concerne les globules rouges de Johanna O... mis en contact avec leur propre sérum ou avec des sérums étrangers. Par contre, l'absence d'hémolyse était la règle presque absolue dans les contre-épreuves obtenues par mise au contact des globules rouges de ces mêmes sujets qui avaient fourni les sérums étrangers avec ces divers sérums et avec celui de la malade.

Le second, relatif à l'agglutination, montre des résultats moins schématiques; l'auto-agglutination était positive, mais les globules rouges de Johanna O... n'étaient pas agglutinés par tous les sérums témoins, et inversement un certain nombre de ces sérums étrangers agglutinaient quelques-uns des échantillons d'hématies mises à leur contact.

Si nous consultons ces tableaux et si nous en retenons les résultats, en tenant compte en outre des rapports réciproques du sérum et des globules rouges de la malade, nous conclurons :

1° Que le sérum de la malade Johanna O..., dissolvait *in vitro*, quoique peu, ses propres globules déplasmatisées et dissolvait énergiquement son coagulum sanguin. En aucun cas, le sérum de la malade n'a montré de pouvoir hémolysant à l'égard de globules rouges étrangers.

2° Nous avons démontré également, à côté de l'autohémolyse, l'auto-agglutination chez notre malade.

3° Le sérum de la malade agglutinait dans 40 cas les globules rouges de 5 autres malades, et d'une façon particulièrement énergique dans deux cas. Mais ces globules rouges avaient été agglutinés par plusieurs sérums isoagglutinants.

4° Les globules lavés à 10 p. 100 de Johanna O..., étaient hémolysés plus ou moins fort par 50 sérums, et par chauffage à 57°, l'action hémolysante des sérums disparaissait.

5° Les globules rouges lavés de Johanna O..., ont été agglutinés 48 fois sur 50. Ceux-ci ne donnaient aucune agglutination avec les globules rouges correspondants qui, comme on l'a mentionné étaient agglutinés par tous les sérums riches en isolysine, lesquels employés ensuite n'étaient généralement plus en état d'agglutiner les hématies humaines.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

I. — La syphilis tient sous sa dépendance toute une série d'ictères :

Les uns sont liés à une atteinte de la cellule hépatique ou à une rétention biliaire qu'on observe à la période secondaire ou à des manifestations anatomiques variées liées au tertiarisme : nous ne les avons pas eus en vue dans ce travail.

II. — Nous nous sommes exclusivement attaché à l'étude des ictères sanguins et nous avons étudié parallèlement l'ictère hémolytique syphilitique et l'ictère hémolytique hérédo-syphilitique. Celui-ci constitue une des variétés de l'ictère hémolytique congénital proprement dit ou de l'ictère hémolytique du type congénital qui, comme l'a montré M. Chauffard, doit en être rapproché.

III. — Le premier, ictère hémolytique syphilitique secondaire, a une réalité et une nature bien établies. Il est habituellement léger, transitoire, lié à une syphilis virulente en évolution et guérit par le traitement spécifique.

IV. — Le second, ictère hémolytique hérédo-syphilitique, avait une réalité fondée seulement sur la coexistence des deux états morbides : hérédo-syphilis et ictère congénital, observée chez un petit nombre de malades. Nous y ajoutons toute une

série de cas. Mais surtout, nous croyons apporter ici un élément de plus à cette démonstration étiologique, grâce à la bienveillance de notre maître, M. le Professeur Chauffard, qui a bien voulu nous associer aux recherches récemment publiées par lui. Elles se résument en deux faits :

V. — En premier lieu, la constance de la réaction de Wassermann chez un certain nombre de nos malades, déjà suspects d'hérédo-syphilis de par les stigmates qu'ils présentaient. Au contraire, cette réaction faisait défaut chez une enfant normale, fille et sœur d'hérédo-syphilitiques ictériques.

VI. — Mais le fait le plus important est, chez ces malades, l'apparition de réactions sanguines déterminées par une médication spécifique très active : en l'espèce, l'injection de Néo-Salvarsan. Ces réactions ont consisté en exagération de la fragilité globulaire, augmentation de l'ictère, crise passagère d'hypersplénie douloureuse avec ou sans apparition d'une isolysine libre dans le sérum sanguin. Cet ensemble de faits mérite qu'on les rapproche de réactions obtenues par réactivation thérapeutique des lésions spécifiques, elles peuvent être comparées à une « réaction d'Herxheimer splénique » (A. Chauffard).

VII. — Ces modifications organiques liées au traitement antisyphilitique ont fait défaut chez toute une série de nos malades. Par contre, l'intradermo-réaction à la tuberculine a entraîné chez eux l'apparition de troubles morbides tout à fait comparables aux précédents. Nous nous croyons en droit de penser qu'ils ont la même valeur et qu'ils démontrent la double pathogénie, hérédo-syphilitique et tuberculeuse s'appliquant à deux séries de malades.

Ajoutons que si nous nous en rapportons à nos propres observations, c'est à la première de ces causes, l'hérédo-syphilis, qu'il faudrait surtout penser quand le syndrome est héréditaire et familial, ainsi qu'il s'observe dans un grand nombre de cas.

VIII. — Chez ceux où nous incriminions la syphilis, l'inefficacité du traitement est nette. Actif à l'égard des lésions spécifiques cutanées coexistantes, il est sans effet sur les lésions sanguines de l'ictère congénital. Cette action aurait jadis fait classer ce syndrome dans la parasyphilis. Comme M. Chauffard, nous pensons qu'il s'agit de lésions ayant acquis une grande fixité, devenues ainsi une dystrophie transmissible, en l'absence même peut-être de toute autre manifestation de spécificité active.

IX. — La poussée splénique, avec sa précocité d'apparition, l'existence d'hémolysines sont des arguments à ajouter en faveur de l'origine surtout splénique et aussi médullaire de l'ictère hémolytique, suivant la théorie invoquée déjà par Minkowski et soutenue par M. Chauffard. En outre, la transmissibilité de l'altération sanguine s'explique difficilement par une lésion du globule rouge qui serait la première en date. Il semble malaisé que cet organite, spécialement adapté à une fonction et ayant en même temps perdu toute faculté de reproduction, puisse être le primum movens de cette transmission morbide et l'intervention des organes hématopoïétiques nous ramène encore au rôle de la rate.

X. — Ainsi donc en envisageant la question des ictères, en les rapportant à une même cause, la syphilis, nous arrivons à conclure qu'il est injustifié de tenter entre tous les cas un rapprochement pathogénique. Les uns ont un point de départ hépatique ou biliaire, les autres ont un point de départ sanguin ou mieux hématopoïétique, et ils n'ont de commun que l'aboutissant : le symptôme ictère.

XI. — Nous avons étudié en outre cinq cas d'ictères hémolysiniques syphilitiques, dont deux personnels. Nous avons indiqué la technique précise à laquelle nous avions eu recours. L'analyse chimique des cas que nous rapportons nous a montré les analogies qui existent entre les ictères hémolysiniques et les ictères

hémolytiques syphilitiques de même que les faits de passage qui les rapprochent. A la faveur de ces faits, nous croyons avoir pu montrer que les propriétés des hémolysines suffisent à rendre compte des diverses modalités observées et que certains cas s'expliquent par la sensibilisation des hématies. Enfin une de nos observations fournit un document à la question encore nouvelle des rapports des éléments du sang de la mère à l'enfant chez ces malades.

De ces faits, nous sommes amené à conclure à la valeur clinique de l'hémolysine comme cause de destruction globulaire et à l'unité première de ces processus d'hémolyse telle que l'ont comprise dans leur application à la clinique MM. Guillain et Troisier après des expérimentateurs tels que Ehrlich et Morgenroth.

XII. — Une courte étude des rapports de l'hémoglobinurie avec la syphilis a confirmé ces données en montrant les relations existant entre l'ictère et l'anémie avec fragilité globulaire, l'hémolysinémie et l'hémoglobinurie.

Toutes ces manifestations de l'hémolyse s'expliquent par l'existence d'anticorps lytiques dont le support est variable (sérum ou globules). Leur mode d'apparition s'effectuant avec une brusquerie plus ou moins marquée, leur intensité d'action avec ses divers degrés expliquent le polymorphisme clinique avec lequel elles se révèlent à nous.

Vu : le Président,
CHAUFFARD

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Achard et Feuillié. — Hémoglobinurie paroxystique. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris.* 7 février 1908, p. 223.

Achard et Saint-Girons. — Hémophilie syphilitique chez un néphritique chronique. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 19 avril 1912, n° 13, p. 473.

Ausderaü. — *Uber die Beziehungen der Syphilis zur perniziösen Anämie.* Dissert. Zürich, 1906.

Baum (Julius). — *Berlin. med. Woch.* 2 janvier 1911, p. 10.

Bethmann. — Uber eine besondere Form des chronischen Ikterus. *Münchener med. Woch.*, 5 juin, 1900.

De Beurmann, Bith et Cain. — Un cas d'ictère hémolytique syphilitique. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 2 décembre 1910. p. 636.

Bittdorf. — Rapport sur l'ictère hémolytique. *31e Congrès allemand de médecine interne.* Wiesbaden, 21 au 24 avril 1914, anal. in *Semaine Médicale*, 6 mai, 1911, p. 210, n° 18.

Brulé. — *Les ictères hémolytiques acquis.* Thèse Paris, 1910-1911.

Bué et Voron. — Rapport sur les ictères du nouveau-né. *Annales de la Soc. Obstétricale de France*, 1908. IIe session, p. 288.

Cade et Chalier. — Contribution à l'étude des hématies granuleuses. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 9 novembre 1909.

Calvet. — *La splénectomie dans l'ictère chronique splénomégalique.* Th. Paris, 1913-1914.

Camus et Pagniez. — Hémoglobinurie d'origine musculaire. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 11 août 1912.

Castaigne. — Ictère chronique par rétention d'origine syphilitique. *Bull. Acad. Médecine*, 9 décembre 1913.

Cathala et Daunay. — Recherches sur le sang des nouveau-nés. *Ann. de la Soc. Obstétric. de France*, 2e session, 1908.

Cavazza Ernesto. — *Gli itteri emolitici.* Milan, 1911.

Chalier. — *Les ictères hémolytiques*, Thèse Lyon, 1909.

— *Les ictères hémolytiques*, Revue générale in *Gaz. Hôpitaux* 1910 nos 55 et 57, 14 et 21 mai 1910.

Chauffard. — Des hépatites d'origine splénique. *Sem. Médicale*, 1899, p. 177.

— Pathogénie de l'ictère congénital de l'adulte. *Sem. Médic.* n° 3, 16 janvier 1907, p. 25.

— Discussion (M. Hayem). Nouvelle contribution à l'étude de l'ictère infectieux splénomégalique. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 24 janvier 1908, p. 138.

— L'ictère hémolytique congénital. *Semaine Médicale*, 29 janvier 1908.

— Le syndrome spléno-hépatique dans le paludisme aigu. *Semaine Médicale*, 29 janvier 1909.

— Le pronostic de l'ictère congénital de l'adulte. *Livre jubilaire du professeur Ch. Richet*, 1912, p. 513.

— Cholélithiase pigmentaire dans un cas d'ictère hémolytique congénital. Analyse chimique des calculs. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 12 juillet 1912, p. 80.

— La dissociation des états cholémiques. *Presse Médicale*, 29 janvier 1913, n° 9, p. 81.

Chauffard et Fiessinger. — Hématies granuleuses. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 29 novembre 1907 et *Soc. Biologie*, 14 décembre 1907.

— Ictère congénital hémolytique avec lésions globulaires. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 8 novembre 1907, p. 1169.

Chauffard et Troisier. — Contribution à l'étude des hémolysines dans leurs rapports avec les anémies graves. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 10 juillet 1908, p. 94.

Chauffard et Troisier. — Deux cas d'ictère hémolytique. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 30 octobre 1908, p. 413.

Chauffard. — Les réactions hépatiques d'origine splénique. *Journ. Médic. Français*, n° 12, 15 décembre 1911, p. 524.

Chauffard et Troisier. — Des rapports de certaines anémies splénomégaliques avec l'ictère hémolytique congénital. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 19 février 1909, p. 293.

Chauffard, Troisier et Girard. — Ictère polycholique à la fois par hémolysinémie et par fragilité globulaire au cours d'une anémie splénomégalique. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 31 mai 1912, p. 726.

Chauffard et Rendu. — La résistance globulaire normale chez l'adulte. *Presse Médicale*, 1er juin 1907.

Chauffard et Vincent. — Hémoglobinurie hémolysinique avec ictère polycholique aigu. *Sem. Méd.*, 25 décembre 1909, p. 601.

Comby. — Art. Hémoglobinurie. *Traité Mal. Enfants.* Grancher, Comby, Marfan.

Armand-Delille et Feuillié. — Un cas d'anémie splénomégalique avec fragilité globulaire. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 12 février 1909, p. 266.

Delezenne. — *Cours de l'Institut Pasteur.*

Dungern (von). — *Münch. med. Woch.*, 1910.

Dungern (von) et Hirschfeld. — *Zeitschrift für inn. Fors. und exp. Ther.*, 1900. Bd. 4.

Ehrlich et Morgenroth. — *Berlin. klin. Wochenschrift*, 1900.

Fournier (Alfred). — Leçons cliniques sur la syphilis (Paris 1884-1886).

Fournier (Edmond). — Ictère infectieux chronique splénomégalique chez un hérédo-syphilitique. *Ann. des mal. vénér.* Décembre 1909, n° 12, p. 910.

Ed. Fournier et Joltrain. — Ictère hémolytique congénital d'origine hérédo-syphilitique. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 21 février 1913, p. 487.

Foix et Salin. — Un cas d'hémoglobinurie paroxystique a frigore par action globulaire. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 31 octobre 1909.

Fontana et Pollio. — *Giornale Ital. delle Malattie venerie*, 1906, vol. XLVII, p. 393.

Foville. — *Mémoire sur l'ictère syphilitique.* Paris, 1878.

Gaucher et Giroux. — Note préliminaire sur l'ictère hémolytique syphilitique. *Ann. des maladies vénériennes.* Juillet 1909, p. 481; avril 1910, p. 254.

— *Bull. Acad. Médecine*, 28 mars 1911.

Gellé. — Contribution à l'étude de l'ictère hémolytique dans la syphilis secondaire. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1er décembre 1911, p. 507, n° 34.

Gandy et Brulé. — Ictère hémolytique congénital. Autopsie. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 30 juillet 1909, p. 369.

Gauckler. — *De la rate dans les cirrhoses et des cirrhoses de la rate.* Thèse Paris, 1905.

Gilbert. — *Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*, 1910-1911. 1 vol., Baillière.

— Les ictères acholuriques simples (Leçon VI et suivantes).

— Hémoglobinurie paroxystique essentielle, 20e Leçon.

Gilbert et Chabrol. — Sur la pathogénie des ictères par hémolyse. Sur un cas d'ictère acholurique simple avec hémoglobinurie. *C. R. Soc. Biol.*, 20 mai 1911.

Gilbert et Lereboullet. — La forme rénale de l'ictère acholurique simple. *Soc. méd. Hôp. de Paris*. 21 juin 1901, p. 670.

— La cholémie simple familiale. Son importance en pathologie. *Journal Médical Français*. 15 mars 1910, n° 3.

Gilbert. — Cholémie simple familiale et ictère chronique simple. *Paris Médical*. 26 août, 30 septembre, 28 octobre 1911.

Gilbert, Lereboullet et Chabrol. — Le rôle de la rate dans les ictères acholuriques simples. *Journal Médical Français*. N° 12, 15 décembre 1911, p. 520.

Guillain et Troisier. — Du rôle des hémolysines en pathologie. Rapport au *Congrès de Lyon*, 1911, p. 135.

Grafe et Graham. — Untersuchungen über Isolyse. *Münch. med. Woch.*, 1911, n°s 43, 44, p. 2257 et 2338.

Hayem. — L'ictère infectieux splénomégalique. *Presse Médicale*, 9 mars 1898.

— Nouvelle contribution à l'étude de l'ictère infectieux splénomégalique. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*. 24 janvier 1908.

Hijmans van den Bergh. — Ictère hémolytique avec crises d'hémoglobinurie et fragilité globulaire. *Rev. de Médecine*. 10 janvier 1911, p. 63.

Jerinici. — Der gutartige syphilit. Ikterus. *Münch. med. Woch.*, 1907, p. 587.

Jeanselme et Paul Jacquet. — 9 novembre 1913.

Krannhals (von). — Uber congenitalen Ikterus mit chronischen Miltztumor. *Deutsch. Arch. fur klin. Med.*, 1904. T. LXXXI, 5, 6, p. 596-612.

Kalb. — *Berlin. klin. Woch.*, 2 janvier 1911, p. 10.

Labbé (Marcel). — Discussion du 10 juillet 1908. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*.

Labbé (M.) et Chaillous. — Anémie pernicieuse progressive syphilitique. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 20 juillet 1906, n° 26, p. 852.

Labbé (M.) et Bith. — Ictère hémolytique et anémie à rechutes. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 8 mars 1912, p. 292.

Laache. — *Die Anämie*, 1883.

Lahille. — *Synthèse et critique des théories pathogéniques des hémoglobinuries humaines observées en Europe, principalement en France*. Thèse Paris, 1912-1913.

Lancereaux. — *Traité de la Syphilis*. 1873.

Landouzy et Gougerot. — Ictère hémolytique fruste chez un tuberculeux. *Presse Méd.*, 1911.

Landsteiner et Leiner. — *Wien. klin. Woch.*, 1901.

Le Gendre et Brûlé. — Sur deux cas d'ictère hémolytique, *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 22 janvier 1909. p. 112.

Lesné et Ravaut. — Des rapports réciproques de l'hémoglobinurie, de la cholurie et de l'urobilinurie consécutives à l'hématolyse expérimentale. *Soc. Biol.*, 14 décembre 1901.
— *Sem. Médic.* 1901, p. 240.

Lévy (Jules). — *L'ictère infectieux chronique splénomégalique.* Thèse Paris, 1908.

Lévy Valensi. — Considération à propos de deux cas d'hémoglobinurie paroxystique. *Gaz. des Hôp.* 29 septembre 1910, p. 1515.

Ludke. — Rapport au *31e Congrès allemand de Méd. interne* (Wiesbaden, 20 au 24 avril 1914), sur l'ictère hémolytique. Anal. in *Sem. Médic.*, 6 mai 1914, p. 210, n° 18.

Luton. — Mémoire sur l'ictère syphilitique, *Monit. des Hôp.*, 1861.

May.— *Étude sur les résistances globulaires. Courbes de résistance aux solutions salines. Résistance globulaire à la saponine.* Thèse Paris, 1913-1914.

Milian. — *L'ictère du 606*, Paris, 1913.
— La réaction d'Herxheimer. *Paris Médical*, 15 novembre 1913, n° 50, p. 541.

Minkowski.— Ueber eine eigentümliche hereditare Form von Spleno megalie mit chronischem Ikterus. *Verhandlungen des 18 Congresses für innere Medicin*. Wiesbaden, 1900.
— *Sem. Médic.*, 1900, p. 149.

Morize. — *Les ictères du nouveau-né.* Thèse Paris, 1910.

Murri. — *Revista Clin. di Bologna*, 1879-1880.
— *Arch. Ital. de Biol.*, T. XXVIII, p. 337.

Nagelschmidt. — *Uber Immunität bei Syphilis nebst Bemerkungen über Diagnostik und Serotherapie bei Syphilis.* Berlin, 1904.

Œttinger. — Un cas d'ictère hémolytique non congénital. Etude des lésions anatomiques. *Soc. Méd. Hôp.*, 23 oct. 1908, p. 391.

Oulmont et Boidin. — Ictère hémolytique acquis avec hypocholestérinémie. *Presse Médicale*, n° 50, 15 juin 1912, p. 525.

Parisot et Heully. — Ictère hémolytique par fragilité globulaire et hémolysinémie. Effet du traitement par la cholestérine. *Soc. Méd. Hôp. de Paris.* 15 nov. 1912, p. 527.

Pergola. — Ricerche sul potere emolitico del siero di sangue di syphilitici dopo la cura et sulta resistenza delle loro emazie. *Gaz. degli osp. e della clin.*, 1905. N° 148, p. 1563.

Pick. — Uber hereditären Ikterus. *Wien. klin. Wochen.*, 23 avril 1903, p. 493.

Rénon et Richet. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 26 juillet 1912, n° 27, p. 218.

Ribadeau-Dumas. — *Splénomégalie et Ictère*. Thèse Paris, 1904.

Ribadeau-Dumas et Poisot. — Ictère et hémorragies chez un hérédo-syphilitique. Anémie et Myélémie. Septicémie a treponema pallidum. *Soc. Biol.*, 16 févr. 1907.

Ribadeau-Dumas et Poisot. — Le rôle de l'infection dans les anémies graves. *Presse Méd.*, 12 juin 1907.

Rist et Ribadeau-Dumas. — La splénomégalie liée à l'ictère et l'immunité acquise contre l'intoxication biliaire. *Trib. Médicale*, 1905.

Rist et Ribadeau-Dumas. — Rôle de la rate dans l'immunisation expérimentale contre le taurocholate de soude. Augmentation du pouvoir antihémolytique du sérum humain dans l'ictère. *Soc. Biol.*, 1904, p. 144.

Ricord. — *Clinique iconographique de l'hôpital des vénériens*. Paris, 1851.

Roth. — Zur Kentniss der Beziehungen der perniziösen Anämie zur Syphilis. *Med. Klin.*, 1910 n° 44.

Roth. — Zur Frage der « Ictères hemolysiniques » (Chauffard). *Deutsch. Arch. für klin. Med.*, 1913, TCX, 1-2, p. 77, 89.

Roque, Chalier et Nové-Josserand. — Ictère hémolytique acquis secondaire à un cancer gastrique. *Presse Méd.*, 4 septembre 1909.

Roque, Cordier et Chalier. — Ictère hémolytique acquis à type d'ictère grave. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 9 novembre 1909.

Sablé et Darrel. — Anémie hémolytique à tendance ictérique et hérédo-syphilis. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, décembre 1911, n° 37, p. 657.

Sabrazès et Leuret. — Hématies granuleuses et polychromatophiles dans l'ictère des nouveau-nés. *Soc. Biol.*, 15 mars 1908.

Sacquépée. — Ictère hémolytique d'origine paludéenne. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 23 octobre 1908, p. 361.

Salin. — *Pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique a frigore*, Thèse Paris, 1912-1913.

Sauvage et Vincent. — Anémie pernicieuse de la grossesse. *Soc. d'Obstét. et Gynéc. de Paris*, n° 3, mars 1913, p. 150-166.

Sevin (Otto). — *Des ictères chroniques syphilitiques*, Thèse Paris, 1913.

Teisset. — *De l'ictère hémolytique syphilitique*, Thèse Paris, 1911.

Tixier et Troisier. — Arthropathies autotoxiques dans un cas d'hémoglobinurie paroxystique. *Gaz. hôpit.* 16 décembre 1909, p. 1095.

Troisier (Jean). — *Rôle des hémolysines dans la genèse des pigments biliaires et de l'urobiline*. Thèse Paris, 1910-1911.

Troisier. — L'ictère hémolysinique de l'hérédo-syphilis tardive, *Progrès Médical*, n° 7, 14 février, 1914, p. 73.

Troisier (J.) et Huber (J.). — Anémies hémolysiniques et transmission héréditaire des hémolysines chez l'homme. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, n° 5, 15 mai 1914, p. 483.

Troisier (Jean) et Guy Laroche. — Anémie hémolysinique avec autolysine libre dans le sérum. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 21 novembre 1913.

Vaquez et Ribierre. — De la résistance du sang au cours de l'ictère. *Soc. Biol.*, 26 juillet 1902.

Vaquez et Giroux. — Ictère chronique acholurique splénomégalique. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 8 novembre 1907.

Vast. — *Action de la toluylène diamine sur les globules rouges*. Thèse Paris, 1899.

— *Sem. Médicale*, 1899, p. 286.

Weill et Dufourt. — De l'hyperrésistance globulaire au cours de certains états lytiques des sérums. *Presse Méd.*, 9 juillet 1913, p. 565.

Widal, Abrami et Brulé. — Hémolyse par fragilité globulaire et par action plasmatique. *Soc. Biol.*, 19 octobre 1907.

— Les ictères hémolytiques. *Arch. Mal. du Cœur et des Vaisseaux*, avril 1908.

— Rétrocession des symptômes cliniques et hématologiques dans l'ictère hémolytique acquis. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 9 juillet 1909.

— Les ictères hémolytiques acquis. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 29 novembre et 13 décembre 1907.

Widal et Rostaine. — Insuffisance d'antisensibilisatrice dans le sang d'un hémoglobinurique. *Soc. Biol.*, 18 et 25 février 1905, p. 321 et 370.

— Sérothérapie préventive de l'attaque d'hémoglobinurie paroxystique. *Soc. Biol.*, 24 février 1906, p. 407.

Widal, Lemierre, Abrami et Kindberg. — Ictère grave d'origine hémolytique dû au Bacillus Perfringens. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 10 novembre 1911.

Widal, Abrami et Etienne Brissaud. — 1° note. Recherche sur l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*. Etude du processus hémolytique *in vitro*. Action du froid sur la fixation de la sensibilisatrice et du complément. *Soc. Biol.*, 22 novembre, 6 et 20 décembre 1913, p. 429 et 502 et *Semaine Médic.*, 1913, p. 585 et 610.

— L'autoanaphylaxie. Son rôle dans l'hémoglobinurie paroxystique. Traitement antianaphylactique de l'hémoglobinurie. Con-

ception physique de l'anaphylaxie. *Sem. Méd.* n° 52, 24 décembre 1913, p. 613.

Widal et R. J. Weissenbach. — Contribution à l'étude des sensibilisatrices hémolytiques naturelles du sérum humain. Nouvelle technique de recherche de l'isosensibilisatrice. *Soc. Biol.*, séance 26 juillet 1913, n° 28, p. 162.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

CHAPITRE I. — Ictère et Syphilis. Généralités et Historique. 11
— II. — Les Ictères par hémolyse dans la Syphilis. 16
— III. — Généralités sur l'Ictère hémolytique. 21
— IV. — Syphilis acquise et Ictère hémolytique. 29
— V. — Syphilis héréditaire et Ictère hémolytique congénital . . 41
— VI. — Hérédo-Syphilis et Ictère hémolytique congénital. Physiologie pathologique 59
— VII. — Hérédo-Syphilis et Ictère hémolytique congénital. Étiologie 69
— VIII. — Hérédo-Syphilis et Ictère hémolytique congénital. Considérations thérapeutiques. 91
— IX. — Syphilis et Ictères hémolysiniques 93
— X. — Syphilis et Hémoglobinurie. 117

OBSERVATIONS

I. — Ictères hémolytiques acquis. 127
II. — — hémolytiques congénitaux 154
III. — — hémolysiniques 193

CONCLUSIONS. 223
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE. 227

COULOMMIERS. — Imp. DESSAINT & Cie, 41, rue de Melun.